

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. Ludwig Demling

Feldstudie über die Verwendbarkeit
von guajakimprägnierten Teststreifen
bei der Suche nach okkultem Blut im Stuhl
als Symptom stummer Karzinome
und anderer Erkrankungen des
Magen-Darm-Trakts

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alfred Aschoff
aus Unterlaimbach

1981 # 370



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0044

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. Ludwig Demling

Feldstudie über die Verwendbarkeit
von guajakimprägnierten Teststreifen
bei der Suche nach okkultem Blut im Stuhl
als Symptom stummer Karzinome
und anderer Erkrankungen des
Magen-Darm-Trakts

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alfred Aschoff
aus Unterlaimbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. P. Frühmorgen
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.1981

Gewidmet

meinem Vater

und

dem Andenken meiner Mutter, die
während der Abfassung dieser Arbeit
einem zu spät erkannten Karzinom
erlegen ist.

GLIEDERUNG

1. EINLEITUNG
 - 1.1. Aufgabenstellung, Ziel und Arbeitsplan der vorliegenden Studie
 - 1.2. Grundsatzprobleme der Krebsvorsorge und -früherkennung
 - 1.2.1. Die WHO-Kriterien für Früherkennungsuntersuchungen
 - 1.2.2. Die Epidemiologie der kolorektalen Karzinome (zu WHO-Forderung 1)
 - 1.2.3. Der Stand der therapeutischen Möglichkeiten (zu WHO-Forderung 2)
 - 1.2.4. Diagnostische und therapeutische Kapazitäten (zu WHO-Forderung 3)
 - 1.2.5. Existenz und Erfäßbarkeit von Vor- und Frühstadien (zu WHO-Forderung 4)
 - 1.2.5.1. Stand der Diagnostik
 - 1.2.5.2. Vorstadien und risikoerhöhende Erkrankungen
 - 1.2.5.3. Frühstadien und "diagnostische Latenz"
2. DIE FILTERUNTERSUCHUNG MIT HAEMOCCULT^R
 - 2.1. Das Testmaterial und dessen methodische (biochemische) Grundlage
 - 2.2. Planung und Organisation der Testaktion
 - 2.3. Anwerbung und Rekrutierung der Teilnehmer
 - 2.4. Ausgabe und Rücklauf des Testmaterials
 - 2.5. Alters- und Geschlechtsverteilung unserer Probanden
 - 2.6. Die labormäßige Auswertung
 - 2.6.1. Verwendete Reagentien
 - 2.6.2. Lagertemperatur
 - 2.6.3. Verarbeitungszeiten
 - 2.6.4. Zeitbedarf und technische Durchführung der Auswertung
 - 2.6.5. Gewichte der getesteten Stuhlproben
 - 2.6.6. Verwendete Auswertekriterien
 - 2.6.7. Häufigkeit und Beurteilung von Grenzfällen
 - 2.6.8. Technische Fehler beim Auftragen der Stuhlproben
 - 2.7. Testergebnisse

3. DIE KLINISCHE NACHUNTERSUCHUNG DER GUAJAK-
POSITIVEN PROBANDEN UND DEREN ERGEBNISSE
 - 3.1. Ablauf der Nachuntersuchungen
 - 3.2. Ergebnisse der Nachuntersuchungen -
Übersicht und klinische Relevanz
 - 3.3. Erkrankungen im unteren Gastrointestinaltrakt
 - 3.3.1. Karzinome des Kolons und Rektums
 - 3.3.1.1. Fallberichte
 - 3.3.1.2. Die Symptomatik entdeckter Neoplasmen:
"Stumme" Karzinome?
 - 3.3.1.3. Der Ertrag verschiedener Diagnosemethoden
 - 3.3.1.4. Simultanerkrankungen und weitere potentielle
Blutungsquellen
 - 3.3.2. Polypoide Läsionen des Kolons und Rektums
 - 3.3.2.1. Adenome
 - 3.3.2.2. Hyperplastische Polypen
 - 3.3.2.3. Sonstige Polypen
 - 3.3.2.4. Übersicht über alle histologischen Typen ent-
deckter polypoider Läsionen
 - 3.3.3. Proktitis - und Colitis Ulcerosa
 - 3.3.4. Andere kolorektale Erkrankungen
 - 3.4. Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt
 - 3.4.1. Magenkarzinome
 - 3.4.2. Polypoide Läsionen des oberen Gastrointestinal-
traktes
 - 3.4.3. Ulcus ventriculi und -duodeni
 - 3.4.4. Sonstige Erkrankungen des oberen Gastroin-
testinaltraktes
 - 3.5. Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinal-
traktes
 - 3.6. Sogenannte falsch-positive Testergebnisse und
nachgewiesene potentielle Blutungsquellen
4. DIE KOSTEN UNSERER FRÜHERKENNUNGSAKTION -
VERSUCH EINER NUTZEN-KOSTEN-ANALYSE
 - 4.1.1. Berechnung der direkten Kosten
 - 4.1.2. Berechnung der indirekten Kosten
 - 4.1.3. Gesamtkosten - Aufwand pro entdecktes Karzinom

III

- 4.2. Kosten und Effektivität von 4 alternativen Varianten unserer Früherkennungsaktion
- 4.2.1. Berücksichtigung nur von Personen über 50 Jahren
- 4.2.2. Nachuntersuchung nur mit ambulanter Rektoskopie
- 4.2.3. Nachuntersuchung mit ambulanter Rektoskopie und Kolondoppelkontrast
- 4.2.4. Reihenrektoskopie statt Guajakscreening
- 4.3. Versuch einer Nutzen-Kosten-Analyse

- 5. DIE FRAGEBOGENAKTION UND IHRE ERGEBNISSE
- 5.1. Konzeption und Methoden
- 5.2. Rücklaufquoten, Auswertungsmodus und Beantwortungsquoten
- 5.3. Ergebnisse der Einzelfragen
- 5.3.1. Fragen mit Schwerpunkt auf Prüfung der Repräsentanz:
 - Frage 1: Frühere und gegenwärtige Magen-Darm-Krankheiten
 - Frage 2: Sonstige Krankheitsanamnese
 - Frage 10: Vermeintliche bzw. ärztlich festgestellte Hämorrhoiden
 - Frage 11: Teilnahme an rektal-digitalen Vorsorgeuntersuchungen/sonstige gastrointestinale Untersuchungen
- 5.3.2. Fragen über Einnahme von potentiell testverfälschenden Medikamenten:
 - Frage 3: Einnahme von salicylathaltigen Arzneimitteln
 - Frage 4: Einnahme von Antikoagulantien
- 5.3.3. Fragen über die Häufigkeit von Verdachtssymptomen:
 - Frage 5: Suspekter Gewichtsverlust/erklärlicher Gewichtsverlust
 - Frage 6: Leistungsknick
 - Frage 7: Änderung der Stuhlgewohnheiten
 - Frage 8: Beobachtung von Blut im Stuhl
 - Frage 9: Beobachtung von Teerstuhl
 - Frage 12: Abdominelle Schmerzzustände, deren Lokalisation
 - Frage 13: Beobachtung von auffällig rotem Urin

- 6. ZUR PROBLEMGESCHICHTE DES GUAJAK-SCREENINGS
- 6.1. Ältere Versuche zum Nachweis von Blut im Stuhl
- 6.2. Die Entwicklung des modifizierten Guajaktestes

IV

- 6.3. Die Feldstudie von Hastings
- 6.4. Die Feldstudie von Glober und Peskoe
- 6.5. Die (erste) Feldstudie von Gnauck
- 6.6. Die Feldstudie von Durst, Neumann und Schmidt
- 6.7. Die Studie von Deyhle u. M. zur Zuverlässigkeit von HAEMOCCULT^R
- 6.8. Die Aufnahme in das allgemeine Vorsorgeprogramm - Neuere Arbeiten

- 7. SPEZIELLE METHODENPROBLEME DES FAEKALEN BLUT-NACHWEISES MIT GUAJAK-TESTSTREIFEN - BIOCHEMISCHE, PHYSIOLOGISCHE UND LABORMÄSSIGE VORAUSSETZUNGEN
 - 7.1. Die Nachweisempfindlichkeit
 - 7.2. Die Spezifität
 - 7.2.1. Die Einhaltung von Diätvorschriften
 - 7.2.2. Notwendige Diätdauer
 - 7.2.3. Bedeutung exogener Peroxidasen
 - 7.2.4. Die Bedeutung einer stark dickdarmfüllenden und alterierenden Kost
 - 7.2.5. Sonstige Störfaktoren
 - 7.2.6. Zusammenfassung
 - 7.3. Die Validität
 - 7.3.1. Physiologische Blutverluste
 - 7.3.2. Salicylateinnahme und Guajaktest
 - 7.3.3. Sonstige magenaggressive Medikamente und Guajaktest
 - 7.3.4. Antikoagulantientherapie und Guajaktest
 - 7.4. Die Reliabilität
 - 7.4.1. Haltbarkeit und Qualität der Reagentien
 - 7.4.2. Chargenunterschiede
 - 7.4.3. "Repräsentanz" der Probenentnahme
 - 7.4.4. Lagerstabilität, Abhängigkeit von Lagertemperaturen und Feuchtigkeitsgehalt
 - 7.4.5. Standardisierung der Auswertung
 - 7.4.6. Zusammenfassung
 - 7.5. Zwischenbilanz der labormäßigen Aspekte des Guajaktestes

8. FILTERUNTERSUCHUNGEN MIT DER MODIFIZIERTEN
GUAJAK-METHODE - KOLLEKTIVE UND RESULTATE
IM KRITISCHEN VERGLEICH
 - 8.1. Repräsentanz und Vergleichbarkeit der Testkollektive
 - 8.1.1. Altersaufbau
 - 8.1.2. Geschlechtsverteilung
 - 8.1.3. Auslesefreiheit
 - 8.1.3.1. Der "Erstuntersuchungseffekt"
 - 8.1.3.2. Stärkere Teilnahmemotivation von Personen mit gastrointestinalen Beschwerden
 - 8.1.4. Zur Problematik der ausreichenden Zahlenbasis
 - 8.1.5. Zusammenfassung
 - 8.2. Vergleich der Guajak-Testergebnisse
 - 8.3. Die Nachuntersuchungen von guajakpositiven Probanden und deren klinische Resultate
 - 8.3.1. Beteiligung und Aufwand
 - 8.3.2. Entdeckte Karzinome
 - 8.3.2.1. Relative Häufigkeit entdeckter Tumoren
 - 8.3.2.2. Stadien entdeckter Karzinome
 - 8.3.3. Gutartige Darmerkrankungen
 - 8.3.3.1. Polypoide Läsionen
 - 8.3.3.2. Erkrankungen im oberen GI-Trakt.
 - 8.4. Falsch-positive Testergebnisse
 - 8.5. Falsch-negative Testergebnisse
9. DIE MODIFIZIERTE GUAJAK-METHODE IM VERGLEICH ZU
ANDEREN FRÜHERKENNUNGSVERFAHREN
 - 9.1. Rektal-digitale Untersuchungen
 - 9.2. Reihenrektoskopie
 - 9.3. Röntgenreihenuntersuchungen
 - 9.4. CEA
 - 9.5. Fragebögen
 - 9.6. Zusammenfassendes Urteil - "Multiphasic Screening"
optimal

VI

- 10. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND BEURTEILUNG VON
 FILTERUNTERSUCHUNGEN MIT DEM NACH GREEGOR MODIFI-
 ZIERTEN GUAJAKTEST
- 10.1. Repräsentanz
- 10.2. Testresultate
- 10.3. Diagnostischer Ertrag
- 10.4. Falsch-positive Ergebnisse
- 10.5. Falsch-negative Testversager
- 10.6. Reliabilität
- 10.7. Zumutbarkeit und Praktikabilität
- 10.8. Ökonomie
- 10.9. Beantwortung der WHO-Kriterien
- 11. ANHANG: VERBESSERUNGSVORSCHLÄGE -
 WEITERE FORSCHUNGSSTRATEGIE
- 11.1. Praktische Verbesserungsvorschläge
- 11.2. Organisatorische Verbesserungsvorschläge
- 11.3. Vorschläge zur weiteren Forschungsstrategie

1. EINLEITUNG

1.1. Aufgabenstellung, Ziel und Arbeitsplan der vorliegenden Studie

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist eine Feldstudie über die Verwendbarkeit von guajakimprägnierten Teststreifen bei der Suche nach okkultem Blut im Stuhl als Symptom stummer Karzinome, Polypen und anderer Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt.

Dabei handelt es sich um Schnelltests, die durch Farbumschlag makroskopisch unsichtbare Blutspuren in den Faeces nachweisen sollen. Sie werden in der Bundesrepublik Deutschland unter dem Handelsnamen "HAEMOCCULT"^R von der Darmstädter Firma Röhm Pharma GmbH in Lizenz der Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia, USA, hergestellt und vertrieben.

Es soll zunächst ausführlich über Organisation, Ablauf und Auswertung einer Testaktion bei über 6000 freiwilligen Versuchspersonen berichtet werden, die in Erlangen im Frühjahr 1975 stattgefunden hat.

Weiter sollen die Ergebnisse einer anschließenden stationären Nachuntersuchung von Probanden mit positivem Testausfall dargestellt werden.

Die dabei insgesamt entstandenen Kosten sollen berechnet und mit dem mutmaßlichen volkswirtschaftlichen Nutzen verglichen werden.

Die Ergebnisse von simultan ausgegebenen Fragebögen bilden den Abschluß unseres Arbeitsberichtes. Sie beinhalten Daten insbesondere über das Vorkommen von typischen Symptomen gastrointestinaler Erkrankungen bei unseren Probanden, über deren Teilnahme an früheren Vorsorgeuntersuchungen sowie über die Einnahme von möglicherweise testverfälschenden Medikamenten wie Antikoagulantien oder Salicylaten.

Die Resultate unserer Testaktion sollen anschließend mit bereits vorliegenden Arbeiten über Screening mit Guajakteststreifen (22/26/37/38/47/62/65/66/67/70/73-78/99/108/110/126/145/154/158/166/167/176/177/183/198/199/213), insbesondere mit den Feldstudien von Hastings, Gnauck und Durst u.M. (26/63/91) verglichen werden, wobei Spezifität, Sensivität, Reliabilität und Validität der

HAEMOCCULT^R-Methode ausführlich diskutiert werden sollen. Die größte Aufmerksamkeit soll dabei den derzeit noch umstrittenen Problemen geschenkt werden. Vorschläge zur weiteren Forschungsstrategie sowie praktische Verbesserungsvorschläge sind in einem Anhang aufgelistet.

Wir hoffen, daß die vorliegende Arbeit einen nützlichen Beitrag zur Beseitigung des immer noch bestehenden Defizits an empirisch gesicherten Erkenntnissen über Karzinom- und Krankheitsfrüherkennung liefert.

1.2. Grundsatzprobleme der Krebsvorsorge und -früherkennung

1.2.1. Die WHO-Kriterien für Früherkennungsuntersuchungen

Experten der WHO haben vor einiger Zeit einen Katalog von Forderungen zusammengestellt (147/211), die Vorsorgeuntersuchungen - nicht nur für bösartige Erkrankungen - prinzipiell erfüllen müssen:

1. Die Erkrankung muß ein wichtiges Problem der Volksgesundheit darstellen.
2. Es muß eine allgemein anerkannte Behandlung geben.
3. Einrichtungen zur Diagnostik und Therapie entdeckter Fälle müssen in erforderlichem Umfang zur Verfügung stehen.
4. Die Erkrankung muß ein erfaßbares Vor- und Frühstadium aufweisen.
5. Es muß eine geeignete Untersuchungsmethode vorhanden sein.
6. Der Test muß der Bevölkerung zugemutet werden können.
7. Der natürliche Verlauf der Erkrankung sollte hinreichend bekannt sein.
8. Es muß Einigkeit darüber herrschen, welche Stelle die Kranken zu behandeln hat.
9. Zwischen den Kosten für die Filteruntersuchungen und den Aufwendungen für die Behandlung manifester Fälle muß eine vernünftige Relation bestehen.
10. Suchaktionen sollen nach Möglichkeit zur Dauereinrichtung werden.

Einige dieser Kriterien sollen im Hinblick auf die Haemoccult-Methode und die durch sie herauszufilternden malignen und prä-malignen kolorektalen Erkrankungen bereits vorweg beantwortet

werden, da dadurch gleichzeitig eine - ohnehin gebotene - Einführung in den speziellen Problemkreis vermittelt wird.

1.2.2. Epidemiologie kolorektaler Karzinome (zur Forderung 1)

Im Jahr 1970 verstarben in der BRD 19.272 Menschen an Kolon- und Rektumtumoren. Das entspricht etwa 2,7 % aller Sterbefälle und 14,3 % aller tumorbedingten Todesfälle (111). Innerhalb der tumorbedingten Letalität lag im gleichen Jahr der Dickdarmkrebs an 3. Stelle knapp hinter Magenkrebs (23.815) und Lungenkrebs (20.678 Fälle) und war fast doppelt so häufig wie der an 4. Stelle stehende Brustkrebs. Neueste Statistiken deuten übrigens an, daß kolorektale Malignome den seltener gewordenen Magenkrebs eingeholt haben.

Sie sind spürbar häufiger Todesursache als etwa Verkehrsunfälle. Aus diesen Gründen werden sie mit Recht unter die "wichtigen Probleme der Volksgesundheit" eingereiht.

Weitere Aufschlüsse über die Relevanz der bösartigen Darmerkrankungen vermittelt die Morbiditätsstatistik, am zweckmäßigsten in Gestalt von alters- und geschlechtsspezifisch aufgeschlüsselten Inzidenzziffern, wie sie aus den sehr sorgfältig zusammengestellten Tumorregistern Hamburgs oder des Saarlandes entnommen werden können (71/189/190).

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, steigt das Erkrankungsrisiko bei beiden Geschlechtern mit dem Alter steil an. Erkrankten jährlich von 100.000 30-39jährigen nur etwa 3 - 4 Personen an Kolon- und Rektum-CA, sind es bei den 50-54jährigen schon fast 10 mal so viele (n=33) und bei den 60-64jährigen mit 82 Neuerkrankten pro 100.000 sogar schon mehr als 20 mal so viele Personen. Diese Tendenz hält lebenslang an und erreicht bei über 80jährigen Personen maximale Werte (n=369), die ein 100fach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber den 30-39jährigen kennzeichnen.

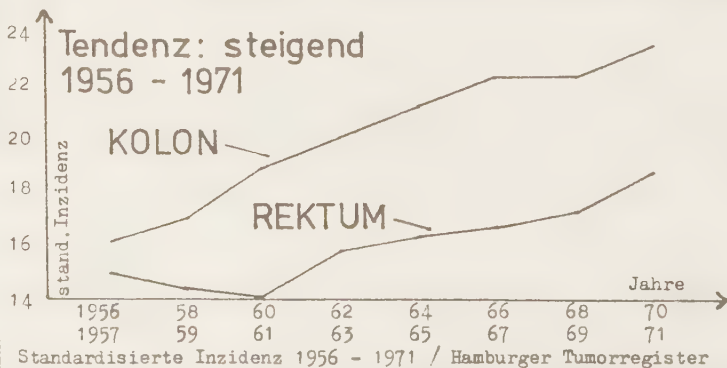
Ein "Altersgipfel" im 6. und 7. Jahrzehnt, wie er häufig in Publikationen erwähnt wird und leicht den Eindruck suggeriert, im hohen Alter würden die Karzinome wieder seltener, ist nicht erkennbar. Dieser Altersgipfel erweist sich bei genauerem Hinsehen als Resultierende von zwei völlig verschiedenen und noch dazu

Tabelle 1 Epidemiologie der bösartigen Neubildungen des Kolons und des Rektums

ICD - Nummern 153 und 154

Inzidenzziffern (Zahl der jährlichen Neumeldungen (Erkrankte und Gestorbene insgesamt) auf 100000 Einwohner der jeweiligen Bevölkerungsgruppe. - Durchschnittswerte 1967 - 1971 aus dem Hamburger Tumor-Register

Altersgruppe von ...bis einschließlich	K O L O N			R E K T U M			KOLON + REKTUM Summe
	Männer	Frauen	Summe	Männer	Frauen	Summe	
bis 30	0,3	0,8	0,6	0,5	0,1	0,3	0,9
30 - 34	2,1	1,2	1,6	2,9	1,0	2,0	1,5
35 - 39	2,5	4,4	3,5	2,9	1,8	2,4	5,9
40 - 44	5,8	6,2	6,0	2,7	5,3	4,0	10,0
45 - 49	10,9	13,3	12,1	8,1	6,3	7,2	19,3
50 - 54	17,9	22,8	20,3	10,4	15,1	12,6	33,0
55 - 59	27,7	25,6	28,2	34,4	28,8	31,6	59,8
60 - 64	42,6	39,4	41,0	48,5	33,7	41,1	82,1
65 - 69	71,5	65,2	68,3	74,5	44,8	59,7	128,0
70 - 74	109,1	118,5	113,8	108,5	65,7	87,1	200,9
75 - 79	182,6	159,1	170,9	112,3	87,5	108,4	279,3
ab 80	234,2	213,8	224,0	169,3	119,8	144,6	368,6



gegenläufigen Parametern: den mit dem Alter ansteigenden Inzidenzziffern einerseits und den in ihrer Besetzung rasch abfallenden Jahrgangsklassen der Bevölkerungspyramide andererseits (es gibt rund 10 mal so viel 50jährige wie 80jährige Deutsche). Der Altersaufbau ist ferner keineswegs konstant, sondern unterliegt infolge von Kriegen und unterschiedlich hohen Geburtsraten laufend starken Schwankungen, die sich natürlich auch auf die "Altersgipfel" vieler Autoren auswirken. - Wo immer möglich, wollen wir deswegen diesen epidemiologisch nur beschränkt aussagefähigen Begriff vermeiden.

Aus Tabelle 1 können ferner die Relationen zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen abgelesen werden, die derzeit bei etwa 3 : 2 liegen.

Männer haben generell ein etwas höheres Risiko, das bei Kolonkarzinomen nur unwesentlich, bei Rektumtumoren jedoch deutlich (Verhältnis 3 : 2) über dem der Frauen rangiert.

Für uns wesentlich ist die Tatsache, daß beide Tumorlokalisationen in standardisierten Statistiken eine steigende Tendenz aufweisen (siehe Graphik bei Tabelle 1). Dies trifft in erhöhtem Maße für Kolonkarzinome zu, die von 1956 bis 1971 ihre Inzidenzziffern um rund 40 % erhöht haben.

1.2.3. Stand der therapeutischen Möglichkeiten (zu Forderung 2)

Die chirurgische Therapie der kolorektalen Karzinome ist allgemein anerkannt und nur in Details noch kontrovers (etwa die Nahttechnik bei Anastomosen (20/164), die Möglichkeiten zur Kontinenserhaltung (93/165/191), ein- oder mehrzeitiges Vorgehen (2/102) oder zweckmäßigste Palliativmaßnahmen (185/214)). Wir zitieren zwei Chirurgen: "...Die OP-Verfahren, abdominoperineale Amputation und anteriore Resektion (beim Rektum-CA), haben einen solchen Standard technischer Reife erlangt, daß hier wesentliche Fortschritte nicht mehr zu erzielen sind" (R. Winkler 214). - "Da in absehbarer Zeit mit einer kausalen konservativen Therapie der (kolorektalen) Karzinome nicht gerechnet werden kann und die operativ-technischen Möglichkeiten

...als weitgehend ausgeschöpft gelten können, kann eine Besserung der Behandlungsergebnisse nur noch von der Verbesserung der Frühdiagnostik erwartet werden." (K. Hoffmann et al/102)

Allgemein anerkannt ist die Tatsache, daß die 5-Jahres-Überlebensquoten in erster Linie von der Tumorausbreitung zum OP-Zeitpunkt abhängig sind: In einer vielzitierten Studie überlebten 93 % von im Stadium Dukes A operierten Patienten die nächsten 5 Jahre, bei Dukes B waren es nur noch 49 % und bei Dukes C nur noch 28 % (zit. nach 102).

Infolge der meist relativ späten Tumorentdeckung liegen die Kurativresektionsquoten bei Kolonkarzinomen etwa bei 60 % (3/24/58/164), die erreichten 5-Jahres-Überlebensquoten um 50 % (2/35/102), wobei alle Zahlenangaben in weiten Grenzen variieren.

Die entsprechenden Werte für Rektum-CAs weisen ähnlich hohe Resektionsquoten auf (58/185/214); prognostisch scheinen sie mit etwas niedrigeren 5-Jahres-Überlebensquoten um 45 % etwas ungünstiger zu verlaufen (2/93/102/164/191).

1.2.4. Diagnostische und therapeutische Kapazitäten (zu Forderung 3)

Ausreichende Einrichtungen zur Therapie stehen zur Verfügung. Erfolgreiche Früherkennung würde die chirurgischen Kliniken sogar entlasten, da die Eingriffe im Durchschnitt weniger schwer sein würden oder bei Adenomen mit schwerer Zellatypie (fokalen Karzinomen) durch endoskopische Polypektomie ersetzt werden könnte.

Sofern Screeningmethoden eine genügend hohe Selektion von pathologischen Befunden aufweisen würden, dürften auch die in naher Zukunft zu erwartenden diagnostischen Kapazitäten ausreichen. Ob die HAEMOCCULT^R-Methode dies tatsächlich leistet, soll später beantwortet werden.

1.2.5. Erfaßbarkeit von Vor- und Frühstadien (zu Forderung 4)

1.2.5.1. Diagnostische Erfaßbarkeit

Durch die konkurrenzlos schnelle, einfache und preiswerte rektal-digitale Untersuchung können je nach Autor 30 - 90 % aller Rektumkarzinome und 12 - 60 % aller bösartigen Geschwulste im gesamten Dickdarm palpiert werden, wobei dies allerdings noch nicht mit Diagnosesicherung identisch ist (20/59/102/155/164/165/214).

Im Gegensatz zum recht unterschiedlich eingeschätzten Wert obiger Methode ist das Urteil über die nur wenig aufwendige Rektoskopie weltweit einheitlich: Etwa 2/3 aller kolorektalen Karzinome liegen im Inspektionsbereich des starren Rohres und sind mit sehr hoher Treffsicherheit direkt nachweisbar, wobei gleichzeitig eine optimale histologische Diagnosesicherung durch Biopsie mit Zange oder Schlinge möglich ist (11/60/98/113/155/186). Darüber hinaus ist nicht nur die Diagnose und bei sehr kleinen Malignomen auch die Früherkennung möglich, sondern eine echte Prävention durch Abtragung derjenigen Polypen, die als präcanceröse Erkrankungen aufgefaßt werden müssen (11/72/95/109).

Bis zum Beginn dieses Jahrzehnts war in proximalen Sigmaabschnitten und im Kolon nur ein indirekter radiologischer Nachweis von bösartigen oder gutartigen Tumoren möglich, wobei auch bei der verfeinerten Doppelkontrastmethode die Aussagekraft bei kleineren Befunden - vor allem unter 1 cm - geschmälert war (115/119/120/123/210). Durch die fehlende histologische Diagnosesicherung war man nicht selten zu äußerst schwierigen und mitunter schicksalsbestimmenden Entscheidungen gezwungen, beispielsweise, ob angesichts eines 2 cm großen, nicht eindeutig gutartigen, Polypen einem älteren Patienten mit erhöhtem primären OP-Risiko eine Segmentresektion zuzumuten sei oder ob man es bei Nachkontrollen belassen dürfe (164).

Die stürmische Entwicklung der Koloskopie mit flexiblen Faserinstrumenten und die damit erwachsene Möglichkeit der Biopsie und Polypektomie in jedem Dickdarmabschnitt haben diese Schwierigkeiten

rigkeiten weitgehend gegenstandslos gemacht (17/21/49/50/53/54/85/144/152/156/204/210).

Pointiert kann man sagen, daß maligne und prämaligne Kolonerkrankungen im Begriffe sind, von einem diagnostischen Problem zu einem organisatorisch-finanziellen Problem der vorhandenen Untersuchungskapazität und deren optimierten Einsatzes zu werden.

1.2.5.2. Vorstadien und risikoerhöhende Erkrankungen

Von zahlreichen Dickdarmerkrankungen ist bekannt, daß sie entweder mit einem erhöhten Karzinomrisiko korrelieren und/oder selbst Ausgangspunkt ungehemmten invasiven Wachstums sein können (28/84/163/194).

Zahlenmäßig spielen die nichterblichen epithelialen Neubildungen die weitaus größte Rolle: In den recht häufig anzutreffenden polypösen Adenomen, die etwa 2/3 aller erworbenen Polypen ausmachen, werden bei kleinen Läsionen (unter 1 cm) in bis zu 1 % der Fälle, beim Durchmesser von 1 - 2 cm in 3 - 10 % und bei noch größeren Polypen in 10 - 44,5 % bösartige Veränderungen gefunden, wobei breitbasig aufsitzende Formen gefährdeter sind als gestielte (14/19/21/72/107/122/152/155/204). Auch völlig gutartige Adenome sind Indikator für eine rund dreimal so hohe Potenz der Dickdarmschleimhaut, an anderer oder gleicher Stelle ein Karzinom hervorzubringen, wie übrigens auch Polypen zu synchronem oder metachronem Wachstum neigen (14/19/72).

Die selteneren villösen Adenome, die ca. 11,6 % der epithelialen Neubildungen ausmachen (72), haben offensichtlich weitgehend größenunabhängig ein ungefähr 30 %iges Entartungsrisiko, was auch für deren elektrolytverlierende Varianten zutrifft (22 %) (7/19/57/72/179/205).

Die sonst überwiegend im Dünndarm auftretenden Peutz-Jeghers-Polypen sollen im Kolon ein geringfügig erhöhtes Risiko haben, was jedoch noch umstritten ist (16/39/56/88). Die häufigen hyperplastischen und entzündlichen Pseudopolypen, die seltene juvenile Polyposis und Läsionen im Rahmen des sehr seltenen Cronkhite-Canada-Syndroms scheinen nicht mit erhöhtem Karzinomrisiko zu

korrelieren (16/56/90/138/170/172/216).

Folgende seltene Erkrankungen könnten ausnahmsweise im Rahmen von Filteruntersuchungen entdeckt werden (ansonsten sind sie eher ein Überwachungsproblem von Risikopatienten):

Die mit unvollständiger Penetranz autosomal-dominant vererbte familiäre Polyposis tritt überwiegend schon bei jüngeren Menschen auf, wird im Schnitt im Alter von ca. 35 Jahren diagnostiziert und führt innerhalb von 10 - 15 Jahren in ca. 68 % zur Entstehung von häufig multizentrischen Karzinomen. Entgegen einer mitunter vertretenen nicht ungefährlichen Fehlauffassung (90/124), kann sich diese Erkrankung in praktisch jedem Alter manifestieren und auch noch bei über 50jährigen und ohne Latenzzeit entarten (16ff./39/56/84/86/163/170/172/194/202). Bei jüngeren Patienten ist die prophylaktische Kolektomie und Proktomucosektomie gerechtfertigt, bei älteren engmaschige und lebenslängliche Kontrolle.

Fließende Übergänge bestehen zum Gardner-Syndrom, bei dem zusätzlich Osteome besonders an Schädelkalotte und Mandibula, Sarkome, Weichteiltumoren, und Karzinome im Bereich der Papilla Vateri auftreten können (39/55/56/88/90/112/170/172/202) und zum Zanca-Syndrom (zusätzlich multiple kartilaginäre Exostosen, Kleinwuchs, akromegaler Habitus (172)), vielleicht auch zum exzessiv seltenen Turcot-Syndrom mit zusätzlichen ZNS-Tumoren⁺ (90).

Seit langem ist bekannt, daß die Colitis ulcerosa vor allem bei ausgedehntem Befall, Beginn der Erkrankung unter 20 und über 60 Jahren, bei häufigen und starken Schüben und in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer (vor allem nach 20 Jahren) zur Entwicklung von Karzinomen führen kann, wobei diese überdurchschnittlich bösartig (viele undifferenzierte Formen) und nicht selten multilokulär zu sein pflegen. Bei Befall des ganzen Kolons und 25jähriger Dauer sollen 41 % der Patienten ein Karzinom bekommen (200),

Anm.: Sprachlich paradox könnte man auch Kolonkarzinome selbst als "Präkanzerosen" auffassen, da sie zu metachronem Wachstum neigen (oder primär multipel auftreten) (39/92/170). Ähnliches gilt für die Tumoren naher Verwandter beim Krebs-familien-Syndrom (39).

normalerweise ist jedoch die Prognose nicht so schlecht (12/18/28/34/84/142/143/170/184/194).

Auch die lange umstrittene Korrelation zwischen M. Crohn mit Befall des Dickdarms und dem Auftreten von Kolonkarzinomen wird heute im allgemeinen akzeptiert (41/44/46/203).

1.2.5.3. Frühstadien und "diagnostische Latenz"

Die Zeit zwischen Auftreten erster deutlicher Symptome und definitiver Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn wird beim kolorektalen Karzinom mit durchschnittlich 6 - 12 Monaten beziffert (3/10/20/35/40/100/102/164/165/214), in Einzelfällen kann die "fatale Pause" bis zu 3 Jahren dauern (3). Die diagnostische Latenz hat sich nach Reifferscheid seit 1909 (!) nicht nennenswert geändert (164). In Malmö wurden 19 % aller kolorektalen bösartigen Tumoren erst in tabula gefunden. Die Krebsdiagnose wird lt. Hegemann vom Patienten etwa 7 Monate, vom Arzt etwa 5 Monate verschleppt (94).

Allgemein gilt das Karzinom des Kolons und Rektums als ein normalerweise relativ langsam wachsendes und vor allem im Kolon verhältnismäßig spät allgemein metastasierendes Neoplasma.

Der gegenwärtige Stand der diagnostischen Möglichkeiten und die pathologischen Voraussetzungen für eine Früherkennung des kolorektalen Karzinoms sind also in klassischer Weise gegeben. Darüber hinaus haben sich sogar Möglichkeiten der Prävention durch Polypektomie bzw. in extrem risikobehafteten Fällen (Familiäre Polyposis) durch Proktokolektomie eröffnet.

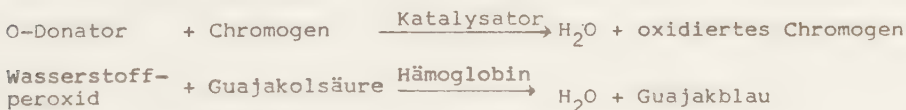
2. DIE FILTERUNTERSUCHUNG MIT HAEMOCCULT^R

2.1. Testmaterial und methodische Grundlage

Die Suchmethode geht von der Feststellung aus, daß auch klinisch stumme Karzinome ziemlich regelmäßig - okkult oder sogar makroskopisch sichtbar - bluten. Nach Hämolyse der Erythrozyten freiwerdendes Hämoglobin wird im Dickdarm nicht mehr oder nur noch teilweise abgebaut, so daß in den Faeces Hämoglobin oder noch eisenhaltige Abbauprodukte davon enthalten sind.

Hämoglobin besitzt - wie seine eisenhaltigen Derivate und viele ähnliche Enzyme tierischer oder pflanzlicher Herkunft - die Eigenschaft, die Übertragung eines Sauerstoffatoms von einem Sauerstoff-Donator (z.B. Wasserstoffperoxid) auf geeignete Chromogene - in unserem Fall Guajakolsäure - katalysieren zu können (27/114/128/132), wobei die oxidierten Chromogene einen Farbumschlag aufweisen:

Reaktionsschema:



Wegen der geringen Spezifität wird diese Eigenschaft als "Pseudoperoxidase"-Wirkung bezeichnet.

Bei dem Schnelltest Haemoccult^R ist ein spezielles Elektrophoresepapier mit Guajakharz imprägniert und zwecks leichter und hygienischer Handhabung in kleine Briefumschläge aus festem Papier eingeklebt (Format 7 x 7 cm). Der Proband muß die Vorderseite aufklappen und dort eine ca. reiskorngroße Stuhlprobe auf das in einem Fenster erscheinende Testpapier verreiben, wozu ein beige-packter Einmalspatel dient. Beim Eintrocknen diffundiert ein Teil der Stuhlprobe in das guajakgetränkte Papier.

Beim Auswerten wird später ein vorgefaltetes Fenster auf der Rückseite aufgerissen und ca. 2 - 3 Tropfen Entwicklerflüssigkeit (stabilisiertes H₂O₂) aufgeträufelt, wobei die umseitige

Stuhlprobe zugefaltet bleiben kann. Falls in der Probe Substanzen mit Peroxidase-Eigenschaften vorhanden sind, kommt es in wenigen Sekunden zu einem intensiven blauen Farbumschlag, wobei die Farbtönung etwa königsblauer Tinte entspricht. Charakteristisch ist auch ein scharf begrenztes, strahlenförmiges "pseudopodienartiges" Auslaufen der Farbe zu Beginn des Farbumschlags.

Lt. Hersteller ist die Empfindlichkeit auf klinisch relevante Blutmengen bzw. Peroxidase-Aktivität eingestellt, so daß anders als bei hochempfindlichen Tests kein Farbumschlag durch winzigste Blutspuren etwa infolge von Zahnfleischbluten u.ä. auftreten sollen.

Um Störungen durch Fremdperoxidasen, wie sie etwa im Fleisch, insbesondere in roher und halbroher Form vorhanden sein können, zu eliminieren, hatte die Herstellerfirma bis 1976 noch die Vorschaltung einer mehrtägigen fleischfreien Ernährung vorgeschrieben.

2.2. Planung und Organisation der Testaktion

Wie bereits angedeutet, war die Haemocult-Methode schon vor unserer Studie mehrfach Gegenstand von Untersuchungen; (einen Überblick vermittelt Tabelle 24).

Nicht nur von Greegor, der diese Methode maßgeblich mitentwickelt hatte (73-77), sondern auch von der Arbeitsgruppe um Ostrow (157), die den neuen Schnelltest 1973 labormäßig geprüft und für geeignet befunden hatte, lagen positive Stellungnahmen vor. Auch zwei 1974 von Hastings (91) und Gnauck (63/64) publizierte Feldstudien hatten optimistische Erwartungen geweckt.

Allerdings ließen die 6 gefundenen Kolorektalkarzinome dieser beiden Untersuchungen (Greegor hatte keine auslesefreien Kollektive) keine repräsentativen Schlüsse zu. In unserer Versuchsplanung mußte deswegen eine wesentliche Erweiterung der Zahlenbasis an erster Stelle stehen: Das Plansoll von 5000 Testteilnehmern konnte wegen der hohen Nachfrage mühelos überboten werden.

In keiner der damals vorliegenden Studien waren bei den Nachuntersuchungen alle zum Ausschluß von gastrointestinalen Blu-

Tabelle 2

Vergleich der Teilnehmergruppen von Klinikambulanz und Grossbetrieb

	Ambulanz der Medizinischen Klinik			Grossbetrieb Werksärztlicher Dienst		
Ausgegebene Testpackungen	2806			3201		
Rücklauf n / %	2476	88,24 %		2540	79,35 %	
Guajakpositive	96	3,88 %		40	1,57 %	
Rücksendungen mit Fragebogen (=verwertbare)	2433	96,39 %		2506	98,66 %	
Altersgruppen	Männer	Frauen	Summe	Männer	Frauen	Summe
bis 44	144	172	316	498	159	657
45 - 49	166	198	364	507	163	670
50 - 54	158	207	365	466	168	634
55 - 59	133	168	301	224	89	313
60 - 64	213	272	488	190	17	207
65 - 69	182	159	341	15	3	18
70 und älter	122	139	261	4	3	7
Summe	1118	1315	2433	1904	602	2506
Summe in %	46,0	54,0	100	76,0	24,0	100
Anteil an Probanden über 65 Jahre	24,7 %			1,0 %		
Neuentdeckte Karzinome	10			2		

tungsquellen geeigneten Methoden regelmäßig eingesetzt worden. Erstmals wollten wir deswegen alle guajakpositiven Probanden auch koloskopisch und gastroskopisch durchuntersuchen, um auch kleine und im GI-Trakt hochliegende potentielle Läsionen zu erfassen und damit definitive Aussagen über die Validität des Guajakscreenings machen zu können.

Bisher hatten sich nur sporadisch Informationen über Einzelheiten der Testauswertung (genaue Grenzziehung zwischen positiver und negativer Bewertung; Lagerzeiten und -temperaturen, die ja lt. Ostrow (157) doch spürbaren Einfluß haben etc.) gefunden. Auch die Dokumentation über die Kollektive der Versuchspersonen (Alter- und Geschlechtsverteilung, Grad der Auslesefreiheit u.ä.) waren mit Ausnahme der Hastings'schen Arbeit denkbar lückenhaft, was auch für die Darstellung der Nachuntersuchungen und gefundene nichtkarzinomatöse Erkrankungen zutraf.

Neben der Beseitigung dieser Mängel wollten wir schließlich erstmals empirische Daten über den Einfluß von Medikamenten gewinnen, denen die Beeinflussung des Testes nachgesagt wurde: den Antikoagulantien und Salicylaten, die lt. Literaturangaben bereits in therapeutischen Dosierungen die physiologischen intestinalen Blutverluste vervielfachen (23/134/159).

2.3. Anwerbung und Rekrutierung der Teilnehmer

Bei der Rekrutierung unserer Testteilnehmer strebten wir zwei Kollektive an:

1. In einem ortsansässigen Großbetrieb sollten an alle interessierten und über 40 Jahre alten Beschäftigten Testpackungen über die Werksarztzentren ausgegeben und wieder eingesammelt werden. Wir erhofften davon neben organisatorischer Erleichterung eine möglichst auslesefreie Zusammensetzung dieses Samples.
2. Gleichzeitig sollte eine Ausgabestelle nahe bei der Klinikpforte für Freiwillige aus der gesamten Bevölkerung eingerichtet werden.

Der Aufruf zur Teilnahme erfolgte durch etwa 150 Plakate im Stadtgebiet und in den verschiedenen Zweigwerken des Großbe-

triebs, in dem zusätzlich über 1000 Handzettel verteilt worden waren. In den Texten war der Begriff "Krebs" vermieden worden und nur von Früherkennung verborgener Magen-Darm-Krankheiten die Rede.

Entscheidend wichtig für die gute Beteiligung dürften allerdings die Massenmedien gewesen sein: Die Haemocult^R-Methode war wenige Tage vor Testbeginn in einer Gesundheitssendung des Überregionalen Fernsehens vorgeführt worden. Dazu kamen noch Sendungen des regionalen Fernsehens und mehrere Berichte in der lokalen Presse, die leider teilweise etwas simplifizierend von einem "Krebstest" gesprochen hatte.

2.4. Ausgabe und Rücklauf

Die Ausgabe der Testmaterialien erfolgte Ende Januar und Anfang Februar 1975 (vom 27. - 31.1. vormittags in der Klinikambulanz und in 5 werksärztlichen Zentren gleichzeitig bzw. in den ersten Februartagen).

Die Interessenten erhielten jeweils einen Umschlag mit 3 Testbriefchen, Spateln, einer Gebrauchsanweisung mit Diätvorschrift (siehe Seite 16), einem Rücksendekуверт (frankiert bei der Ausgabestelle in der Klinik) und einem Fragebogen, den sie zusammen mit dem Testmaterial zurücksenden sollten (Seite 54).

Alle Testbriefchen und Rücksendeumschläge waren vornummeriert. Um eine zuverlässige Benachrichtigung bei positivem Testausfall zu sichern, wurden alle Personen mit Adresse, Alter und Testnummer in Listen eingetragen, eine Maßnahme, die sich sehr bewähren sollte.

Angesichts der Tatsache, daß die Testteilnehmer sich persönlich an den Ausgabestellen das Material abholen mußten (nur für Familienmitglieder wurde es mitgegeben; einige Dutzend wurden ferner auf briefliche Anforderung versandt), hatte das allgemeine Interesse unsere Erwartungen bei weitem übertroffen. Wir konnten mühelos das Plansoll von 5000 überschreiten und insgesamt 6007 Test-Sets verteilen: 3201 im Großbetrieb und 2806 in unserer Klinikambulanz.

Anbei erhalten Sie drei Testbriefchen, drei Spatel und einen Umschlag für die Rückgabe an die betriebsärztliche Dienststelle. Einige Nahrungsmittel können das Testergebnis verfälschen. Halten Sie deshalb ab Montag bis zum Samstag folgende Diät ein:

Essen Sie, wenn möglich, kein Fleisch, insbesondere nicht in roher oder halbroher Form (Steak, Tatar) und keine Wurst (Hartwurst, Blutwurst, Salami).

Huhn, Fisch, Eier sowie alle anderen Nahrungsmittel stören den Test nicht. Essen Sie möglichst viel Obst, Gemüse und Vollkornbrot.

Am Donnerstag entnehmen Sie die erste Stuhlprobe. Verfahren Sie dabei bitte folgendermaßen:



1.

Schreiben Sie das Datum der jeweiligen Stuhlentnahme und Ihren Namen deutlich auf die Vorderseite eines der drei Testbriefchen.



6.

Übertragen Sie diese Probe ebenfalls in den runden Ausschnitt auf das Filterpapier desselben Testbriefchens.



2.

Öffnen Sie die Vorderseite des Testbriefchens.



7.

Verstreichen Sie beide Proben als dünne Schicht in dem runden Ausschnitt auf die ganze Fläche des Filterpapiers.



3.

Entnehmen Sie mit einem der 3 Spatel eine etwa linsengroße Stuhlprobe.



8.

Verschließen Sie das Testbriefchen mit der Lasche.



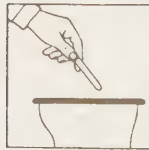
4.

Übertragen Sie die Probe in den runden Ausschnitt auf das helle Filterpapier des Testbriefchens.



9.

Verwahren Sie das Testbriefchen so, daß es nicht direktem Sonnenlicht und keiner großen Wärme ausgesetzt ist. Am besten, Sie stecken es gleich in den beiliegenden Umschlag.



5.

Entnehmen Sie mit demselben Spatel noch eine etwa linsengroße Stuhlprobe von einer anderen Stelle des Stuhles.

Am Freitag (zweites Testbriefchen) entnehmen Sie die 2. Stuhlprobe. Verfahren Sie ebenfalls wie unter Punkt 1—9 vermerkt.

Am Samstag (drittes Testbriefchen) entnehmen Sie die 3. Stuhlprobe. Verfahren Sie ebenfalls wie unter Punkt 1—9 vermerkt.

Am Samstag - spätestens am Sonntag - soll der Test beendet sein. Stecken Sie die Briefchen bitte in den beiliegenden Umschlag. Sollte eines der 3 Testbriefchen (durch Verstopfung oder andere Gründe) noch „leer“ sein, stecken Sie dieses bitte ebenfalls in den Umschlag. Geben Sie den Umschlag bei Ihrer betriebsärztlichen Dienststelle ab.

Mit der Aufbringung der Stuhlprobe auf das dritte Testbriefchen ist der Test beendet und Sie können wieder wie gewohnt essen.

Tabelle 3

Alters- und Geschlechtsverteilung der Testteilnehmer - Ergebnisse der Guajaktests

Altersgruppe	Männer,	davon guajak-positiv	Frauen,	davon guajak-positiv	Summe,	davon guajak-positiv	Guajak- positive in %
bis 29	1	-	1	-	2	-	-
30-34	8	-	6	-	14	-	-
35-39	53	3	31	-	84	3	3,57
40-44	589	11	298	7	887	18	2,03
45-49	684	17	363	5	1047	23	2,20
50-54	629	19	384	9	1013	26	2,57
55-59	361	4	264	8	625	12	1,92
60-64	409	16	295	9	704	17	2,41
65-69	203	15	163	3	365	18	4,93
70-74	92	4	99	2	191	6	3,14
75-79	31	1	36	3	67	4	5,97
80-84	5	-	6	-	11	-	-
85-89	1	-	3	-	4	-	-
90 -	-	-	2	-	2	-	-
Summe	3065	90	1951	46	5016	136	2,71

77 Testteilnehmer haben nur das Testmaterial, jedoch keinen Fragebogen eingesandt. Sie konnten deswegen in der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt werden. - Abzüglich dieser Teilnehmer beläuft sich die Gesamtsumme auf 4939 (3022 Männer und 1917 Frauen). Bei den Testergebnissen ändert sich dabei nichts.

Noch erfreulicher waren die sehr hohen Rücksendequoten: 83,5 % aller Probanden (n=5016) gaben ihr Material mit den Stuhlproben zurück bzw. schickten sie mit der Post ein. Das entspricht 88,2 % von den Abholern aus der Klinikambulanz (n=2476) und 79,4 % der Teilnehmer aus dem Großbetrieb (n=2540), wobei in den einzelnen Zweigwerken die Quoten zwischen 70 % und 93 % schwankten.

2.5. Alters- und Geschlechtsverteilung unserer Probanden

Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung beider Kollektive sowie die alters- und geschlechtsspezifischen Testergebnisse können den Tabellen 2 und 3 entnommen werden.

Bei den Probanden aus dem Großbetrieb waren erwartungsgemäß relativ wenig ältere und kaum Personen über 65 Jahren (nur 25 = 1 %) enthalten; ferner waren weitaus mehr Männer (76 %) als Frauen (24 %) beteiligt. - Das Ambulanzkollektiv erwies sich alters- und geschlechtermäßig dagegen als ziemlich ausgeglichen. 75 % aller Teilnehmer kamen aus den drei Großstädten des mittelfränkischen Ballungsgebietes, der Rest aus der zumeist näheren Umgebung. Von den über 40jährigen Einwohnern von Erlangen hatte sich jeder 20. (5,5 %) an der Aktion beteiligt, ungeachtet der beschränkten Ausgabezeit und des teilweise lästigen Abholens in einer Klinik.

Über die Repräsentanz unserer Kollektive soll an späterer Stelle diskutiert werden.

2.6. Die labormäßige Auswertung

2.6.1. Verwendete Reagentien

Wir hatten ausschließlich serienmäßiges, fabrikneues Testmaterial ausgegeben, das uns der Hersteller kostenlos zur Verfügung gestellt hatte. Auch die zur Auswertung verwendeten Reagentien - in kleine Plastikfläschchen abgefülltes stabilisiertes H_2O_2 - entsprachen der Handelsware und waren frisch geliefert; nach Vorschrift des Herstellers wurden sie dunkel gelagert. Angebrauchte Fläschchen wurden nur am Öffnungstag verwendet und sonst verworfen.

2.6.2. Lagertemperaturen

Die Lagerung und Verarbeitung der täglich mit der Post ein-
treffenden oder persönlich an der Pforte abgegebenen Test-
packungen erfolgte in einem Kellerraum. Die Temperaturen be-
trugen dort bei abgestellter Heizung und gekipptem Fenster
etwa 15 °. Während des Postversandes waren die Proben z.T.
Minustemperaturen ausgesetzt (Februar!).

2.6.3. Verarbeitungszeiten

Trotz des schlagartig 6 Tage nach Aktionsbeginn einsetzenden
Rücklaufs konnte bei der Ambulanzgruppe ein großer Teil post-
wendend entwickelt werden, so daß zwischen dem Anfertigen der
letzten Stuhlprobe und der Auswertung im Schnitt nur 2 Tage
bzw. bei der ältesten Stuhlprobe etwa 4 - 5 Tage verstrichen
waren.

Bei den Teilnehmern aus dem Großbetrieb konnte diese prompte
Verarbeitung nicht so gut eingehalten werden: Die an die be-
triebsmedizinischen Dienststellen zurückgegebenen Proben wur-
den dort zwischengelagert und in 2 bis 3tägigen Abständen (bei
Nachzüglern z.T. wesentlich länger) zum Entwickeln zu uns ge-
bracht. Beim größten Teil aller Probanden dürfte die Zeit zw-
ischen letzter Stuhlprobe und chemischer Auswertung 7 Tage nicht
überschritten haben.

2.6.4. Zeitbedarf und technische Durchführung der Auswertung

Im Durchschnitt konnten pro Stunde die Testpackungen von 50
Probanden bearbeitet werden, also 150 einzelne Tests; (durch
Rationalisierung konnte die Stundenleistung am Schluß sogar
auf über 250 Einzeltests gesteigert werden). Das beinhaltete
jeweils: Brieföffnen - Aufreißen des Falzfensters - Ausbreiten
von jeweils ca. 80 Schnelltests auf einem großen Tisch - Ent-
wickler aufträufeln - Reaktion ablesen - Ergebnis auf vorher
beiseitegelegten Fragebogen dokumentieren - Schnelltests weg-
werfen.

2.6.5. Gewichte der getesteten Stuhlproben

Das durchschnittliche Gewicht der Stuhlproben lag bei 0,25 g Trockengewicht (ohne Papier), wobei stärkste Schwankungen zu verzeichnen waren: die kleinsten Proben wogen 0,05 g, die größten 1,05 g. Bei derartigen - glücklicherweise seltenen - Großportionen konnte es vorkommen, daß das Umschlagspapier des Teststreifenträgers durchgeweicht war oder leichte Geruchsbelästigung eintrat. Die Masse der Proben erwiesen sich im Umgang als hygienisch und derartig geruchsfrei, daß nicht einmal mehrere tausend Proben in dem Auswerteraum WC-Atmosphäre verbreiten konnten.

2.6.6. Verwendete Auswertekriterien

Nach Vorproben zum Studium des Farbumschlags teils bei stationären Patienten mit perianaler Blutung, teils mit Tropfen hämolytierten Blutes wurden die ersten 300 - 400 Proben von zwei Auswertern gemeinsam entwickelt. Der Rest wurde nur noch von einem Auswerter bearbeitet, wobei folgende Kriterien für positive Wertung angewandt wurden:

1. Der Farbumschlag muß spätestens nach 30 sec. begonnen haben.
2. Er muß mindestens eine Minute lang deutlich zu beobachten sein.
3. Auch bei kleinen Stuhlproben muß der Farbfleck mindestens 5 mm Durchmesser haben.
4. Es muß die typische königsblaue Farbe auftreten; grünliche oder verwaschen-graublaue Verfärbungen werden als negativ gewertet.

In 4/5 aller Fälle warf die Bewertung keinerlei Probleme auf: der Farbumschlag setzte unmittelbar nach Diffusion des H_2O_2 ein - fast immer mit strahlenförmigem "pseudopodienartigem" Auslaufen in die Peripherie, blieb 15 Minuten und länger (z.T. 48 Stunden) deutlich sichtbar und fiel aus mehreren Metern Entfernung schon auf.

Die schwächeren Reaktionen mußten genauer beobachtet werden.

2.6.7. "Schwach positive" Reaktionen und Grenzfälle

Etwa auf jede von uns positiv gewertete Probe kam eine Reaktion, die mehr oder weniger abgeschwächt oder kleinflächiger verlaufen war und die bei modifizierten Kriterien als noch positiv gewertet worden wäre.

In etwa 10-20 Fällen war die Einordnung nicht eindeutig möglich. Etwas willkürlich wurden sie teils positiv, teils negativ entschieden. Derartige Grenzfälle wären auch bei schärferen oder herabgesetzten Maßstäben wahrscheinlich unvermeidlich gewesen.

2.6.8. Technische Fehler der Versuchspersonen

waren überraschend selten: Nur 2 hatten keine einzige verwertbare Stuhlprobe geliefert, indem sie die Probe dreimal auf dem Rand oder außen aufgetragen hatten. Mehrfach kam es allerdings vor, daß die Probanden das rückwärtige Entwicklungsfenster benutzt hatten, was eine Auswertung trotzdem ermöglichte. 6 Personen hatten nur die Fragebögen zurückgesandt, die Briefchen aber nicht benutzt; (sie wurden zur Vereinfachung wie negativ gewertet).

13 % aller Probanden hatten nur zwei oder ein benütztes Testbriefchen zurückgegeben. Dies wurde im Verlauf dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt. Die in der Gebrauchsanweisung enthaltene Vorschrift, auf jedes Testfeld zwei von verschiedenen Stellen stammende Stuhlproben aufzutragen, wurde nur etwa von jedem fünften befolgt.

2.7. Testergebnisse

Bei 136 Probanden (2,7 %) von 5008 Personen mit mindestens einer verwertbaren Stuhlprobe hatten sich positive Guajakreaktionen ergeben. 14 mal war die Reaktion 3 mal positiv, 36 mal 2 mal positiv und 86 mal nur einmal positiv ausgefallen. Einzelheiten über Alter und Geschlecht der guajakpositiven Probanden können den Tabellen 2 und 3 entnommen werden.

Männer scheinen insgesamt etwas häufiger betroffen als Frauen (2,94 % gegenüber 2,36 %), wobei dieses Phänomen bei unseren Versuchspersonen durch die bei 60 - 69jährigen Männern doppelt so hohen Werte (5,1 %) gegenüber gleichaltrigen Frauen (2,6 %) verursacht sein dürfte; auffällig sind ferner 3 positive Tests unter 62 Männern unter 39 Jahren⁺⁾ .

In den Altersgruppen der 40 - 59jährigen liegen die Werte für beide Geschlechter etwa um 2,3 % (Männer 2,2 bzw. 2,3 %, Frauen 1,8 bzw. 2,6 %); auch bei den über 70jährigen Senioren herrschen gleiche Größenordnungen (3,9 % bzw. 3,4 %) vor.

Die Ergebnisse des Fragebogens, den 98,5 % aller Testteilnehmer zurückgegeben hatten, werden in Teil 5 dargestellt.

⁺⁾ 162 Probanden hatten an sich noch nicht das Teilnahmealter; da sie zumeist knapp unter 40 waren, wurden sie in die Untersuchung mit einbezogen.)

3. DIE KLINISCHE NACHUNTERSUCHUNG DER GUAJAKPOSITIVEN PROBANDEN UND IHRE ERGEBNISSE

3.1. Ablauf der Nachuntersuchungen

Ziel unserer Nachuntersuchung war, bei möglichst allen guajak-positiven Testteilnehmern alle diagnostischen Verfahren zum Nachweis gastrointestinaler Blutungsquellen unter möglichst standardisierten Bedingungen anzuwenden.

Das hieß, neben den bei perianalen Blutungen üblichen rektal-digitalen Untersuchungen und der Rektoskopie in jedem Fall auch Kolondoppelkontrast, Koloskopie und Gastroskopie durchzuführen. Organisatorische Gründe, die erforderliche hohe Kapazität an Diagnostik sowie die Gewährleistung möglichst einheitlicher Befunderhebung legten nahe, alle Probanden an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen während stationärer Kurzaufenthalte nachzuuntersuchen.

Zu diesem Zweck versandten wir an alle 136 guajakpositiven Probanden Schreiben mit der Aufforderung, sich wegen kontrollbedürftiger Testergebnisse von ihren Hausärzten an unsere Klinik überweisen zu lassen. Zwischen Februar und Juni 1975 stellten sich daraufhin 86 % der Angeschriebenen (n = 117) zur stationären Nachuntersuchung bei uns vor.

Von den 19 nicht erschienenen erhielten wir von 12 Personen keine Antwort. Einer hatte aus Zeitmangel abgesagt. Die restlichen 5 waren auswärts beim Arzt gewesen: In 4 Fällen konnten dabei Hämorrhoiden als Blutungsquelle festgestellt werden; bei einem Patienten war bereits vor der Testaktion ein inoperabler Ascendens-Tumor diagnostiziert worden.

Bei den 117 in unserer Klinik aufgenommenen Probanden handelte es sich um 78 Männer und 39 Frauen im Alter von 38 bis 78 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 55,7 Jahre.

Der stationäre Aufenthalt lag zwischen 2 und 14 Tagen (Mittelwert 5,6). Allerdings gehen in diesen Wert auch mitgerechnete Wochenenden, zusätzliche Verweildauer durch endoskopische Polypektomien oder internistische OP-Vorbereitung mit ein, so daß sich leicht ein falsches Bild über den Zeitbedarf bei unkomplizierten Fällen einstellt. Bei immerhin 40 % der Probanden konnte

der gesamte Untersuchungsgang mit digitaler Austastung, Rektoskopie, Kontrasteinlauf, Koloskopie und Gastroskopie nebst Vorbereitungen und kliniküblichen Routineuntersuchungen bis zum 4. Tag abgeschlossen werden; 19 Teilnehmer konnten sogar schon am 3. Tag entlassen werden.

In Anbetracht dieser dichtgedrängten und strapaziösen Diagnoseprozeduren war es erstaunlich, daß nur ein Patient nach einer Rektoskopie alle weiteren Untersuchungen verweigert hatte. 116 konnten koloskopiert (112 x total, 4 x partiell) und gastroskopiert werden. Insgesamt mußte 5 x auf eine Kolonkontrastdarstellung verzichtet werden.

Somit konnte in 112 Fällen, also über 96 % das vorgesehene Programm voll realisiert werden.

Die Finanzierung der Nachuntersuchungen erfolgte über die Krankenkassen der Betroffenen.

3.2. Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen - Übersicht und klinische Relevanz

Von den 117 in unserer Klinik Nachuntersuchten erwies sich nur ein Proband als völlig gesund.

Unter den verbleibenden 116 Personen fanden wir 12 Träger von bisher nicht bekannten bösartigen Tumoren des Magen-Darm-Trakts (4 Rektum-, 7 Kolon- und 2 Magenfrühkarzinome, eines davon in Kombination mit einem Sigma-CA). In einem Fall hatte es sich um ein bisher unbekanntes Tumorrezidiv gehandelt.

Zusätzlich wurde ein Patient mituntersucht, bei dem zwar ein Kolonkarzinom bereits diagnostiziert worden war, jedoch Palliativmaßnahmen erwogen wurden.

Bei 47 Patienten konnten im kolorektalen Bereich 81 polypoide Läsionen sowie in 3 Fällen generalisierte Polyposis festgestellt werden. 44 Polypen bei 26 Patienten erwiesen sich als Adenome (darunter 1 villöses Adenom und 5 adenopapilläre Formen), 2 von ihnen wiesen schwere Zellatypie auf und waren somit bereits fokal entartet; 27 hatten Durchmesser von 1 cm und größer.

Beim Rest der polypoiden Läsionen handelte es sich überwiegend um hyperplastische Polypen (n = 28 bei 22 Patienten), selten um Pseudopolypen (n = 6). Generalisierte Polyposis fand sich bei

2 Patienten mit Colitis Ulcerosa, beim dritten Fall war es eine hyperplastische Polyposis. Proktitis bzw. Colitis Ulcerosa verschiedener Aktivität und Ausdehnung konnte bei 6 Patienten nachgewiesen werden. 84 Probanden litten an Hämorrhoiden, 34 an Divertikulose, 21 an Analfissuren und 8 an anderen kolorektalen Erkrankungen (2 x Analekzem, Ulcus recti simplex, Analstenose, 3 x Colon Spasticum, unklare Colonulcera).

Im oberen Gastrointestinaltrakt konnten bei 11 Patienten polypoide Läsionen entdeckt werden (2 x adenomatöse, 2 x hyperplasio-gene, 2 x cystische, 4 x hyperplastische). 3 Probanden litten an Ulcus duodeni, 2 an Ulcus ventriculi, einer an einer großen para-ösophagealen Hernie, 23 an Hiatushernien, 4 an massiver Oberflächengastritis und 3 an atrophischer Gastritis, 12 an kompletten Antrumerosionen.

Die Diagnose einer Reihe von nichtgastrointestinalen, teilweise dringend behandlungsbedürftigen Erkrankungen sowie von zahlreichen Risikofaktoren waren ein willkommener Nebeneffekt einer systematischen Durchuntersuchung.

Im Durchschnitt konnten bei jedem nachuntersuchten Probanden 3,1 Einzeldiagnosen (maximal 9) gestellt werden, insgesamt (ohne Risikofaktoren!) 365.

Relevanter als diese Zahlen dürfte die Tatsache sein, daß jeder 2. Patient (n = 59) eine oder mehrere Erkrankungen hatte, die üblicherweise einen stationären Aufenthalt notwendig machen. 14 von ihnen mußten sogar umgehend operiert werden.

(Nachstehende Zahlen enthalten auch Mehrfachnennungen:) - Bei 27 Patienten waren längerdauernde Behandlungen indiziert (z.B. Versuch einer konservativen Ulcustherapie), 46 Personen hatten Erkrankungen, die vorläufig nur Kontrollen und diätische Maßnahmen erforderten (z.B. latenter oder nur diätbedürftiger Diabetes); 86 Probanden waren im Bedarfsfall durch einfache Maßnahmen wie Sklerosierung von Hämorrhoiden heilbar; insgesamt 87 Diagnosen bei 62 Untersuchten entfielen auf andere Bagatellerkrankungen (Analfissuren, einfache Hiatushernien u. dgl.).

3.3. Erkrankungen im unteren Gastrointestinaltrakt

3.3.1. Karzinome des Kolons und Rektums

Einen Überblick über Lokalisation, Infiltrationsstadien, Entdifferenzierungsgrad und Lymphknotenbefall sowie über Alter, Geschlecht und Guajaktestergebnissen der betroffenen 12 Patienten vermittelt Tabelle 4 (S.27).

Diese 3 Frauen und 9 Männer waren zwischen 52 und 78 Jahre alt; ihr Durchschnittsalter lag mit 63,8 um 8 Jahre höher als das der übrigen Nachuntersuchten (55,7 Jahre) und mehr als 10 Jahre höher als das aller Testteilnehmer (53,2 Jahre).

Erwähnenswert ist die Kumulation von sonst relativ seltenen mehrfach positiven Guajaktestergebnissen wie übrigens auch besonders intensiven Farbreaktionen: 9 von 12 Malignomträgern waren durch mindestens 2, 4 sogar durch 3 positive Tests aufgefallen. Anders ausgedrückt: Unter den 14 dreifach positiven Probanden, die wir nachuntersucht hatten, fanden wir 4 bisher unbekannte kolorektale Karzinome!

Die Angaben über fünf klassische Symptome kolorektaler Karzinome im Fragebogen werden in einer weiteren Tabelle (Tabelle 5, S.33) den jeweiligen HAEMOCCULT^R-Resultaten gegenübergestellt. Gleichzeitig ist dabei vermerkt, welche Patienten bereits vor der Testaktion wegen einschlägiger Beschwerden beim Arzt gewesen waren (insgesamt nur 4) und wie lange die "fatale Pause" vom Beginn der Symptome bis zur definitiven Diagnosestellung jeweils gewesen war. Die "diagnostische Latenz" hatte im Durchschnitt 9 Monate betragen, wobei die Anamnesedauer zwischen 2 und 20 Monaten gelegen hatte.+))

Weitere Einzelheiten sollen zunächst den folgenden Fallberichten entnommen werden.

+) Von der Diagnosestellung bis zur OP verstrichen im Mittel 17,6 (1 - 35) Tage.

Tabelle 4

Karzinome des Kolons und Rektums

11 neuentdeckte Fälle, davon ein neuentdecktes Rezidiv

Fall-Nr.	Alter Geschlecht	Guajak- probe	Lokalisation	TNM - Klassifikation
----------	---------------------	------------------	--------------	-------------------------

8 Kolorektalkarzinome in wenig fortgeschrittenen Stadien, noch radikal operabel:

14	64 w	+-	Kolon descendens	P3 G2 Nx -
55	78 w	+++	Sigma (+Magenfrüh-CA)	P3 G2 Nx +
76	67 w	++-	Sigma	P2 G2 Nx -
78	69 m	+-	Rektum (unterhalb Falte)	P3 G2 Nx -
87	63 m	+++	Rektum (unterhalb Falte)	P4 G2 Nx +
90	65 m	+-	Sigma	P3 G2 Nx +
110	61 m	+++	Sigma	P3 G1 Nx -
125	52 m	++-	Rektum (oberhalb Falte)	P2 G1 Nx -

2 Karzinome in fortgeschrittenen Stadien, nur noch palliativ operabel:

100	73 m	++-	Rektum (unterhalb Falte)
124	54 m	+++	Kolon ascendens

1 neuentdecktes Rezidiv eines Karzinoms, nur noch palliativ operabel:

37	62 m	++-	Sigma
----	------	-----	-------

Anhang: 1 bekanntes, inoperables, mitnachuntersuchtes Karzinom

80	67 m	++-	Kolon transversum
----	------	-----	-------------------

Anmerkung: Bei der TNM - Klassifikation (87) kennzeichnet Buchstabe P die histopathologische Klassifikation: Der Tumor infiltriert bei P1 nur die Mucosa, bei P2 auch die Submucosa, bei P3 die Muscularis propria oder Subserosa und bei P4 die Serosa oder mehr. - Histopathologisches Grading: G1 = ausdifferenziertes Adeno-CA; G2 = mäßig differenziertes Adeno-CA; G3 = anaplastisches CA. Nx +/- Nx - : regionaler Lymphknotenbefall vorhanden/nicht vorhanden.

Die TNM-Klassifikation aller o.g. Fälle erfolgte durch Prof. G. Hermanek, Abteilung für Klinische Pathologie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen.

3.3.1.1. Fallberichte

Fall 14: Frau S.B., 64 Jahre, 1 x guajakpositiv.

Im Fragebogen Klagen über gelegentlich Blut im Stuhl, aufgetretene Durchfälle, stärkere Schmerzen im Unterbauch links sowie in Enddarmregion. Bei der klinischen Anamnese gleiche Angaben, die Blutungen seien bereits vor 1 1/2 Jahren aufgetreten, in letzter Zeit etwa zweimal pro Woche. Der Hausarzt hätte ohne Untersuchung (!) die Diagnose Hämorrhoiden gestellt.

Rektal-digitale Untersuchung: kein Befund. Rektoskopie: bis 16 cm abgesehen von Hämorrhoiden I. Grades kein Befund.

Koloskopie und Doppelkontrastuntersuchung führen übereinstimmend zur Diagnose eines stenosierenden, etwa 5 cm langen Tumors im Colon descendens (Hist.: Adeno-CA).

Bei der anschließenden Kolektomie mit Ileosigmoidostomie konnte man ein etwa 2,5 cm durchmessendes stenosierendes Adenokarzinom mit Malignitätsgrad I radikal resektieren, das bis in die Subserosa infiltriert war, jedoch die Lymphknoten noch nicht erreicht hatte (P3 G1 Nx-).

Fall 55: Frau K.K., 3 x guajakpositiv: Die 78jährige Patientin hatte nie Blut gesehen, jedoch auf dem Fragebogen 3 kg Gewichtsabnahme aus unklaren Gründen, aufgetretene Stuhlunregelmäßigkeiten, Leistungsabfall sowie stärkere Beschwerden im Unterbauch links vermerkt. - Bei Klinikaufnahme gleiche Angaben, zusätzlich Klage über Abneigung gegen Fleisch.

Rektoskopie und digitale Untersuchung: lediglich Hämorrhoiden Grad I-II. Koloskopie und Kontrasteinlauf: stenosierender Sigma-Tumor, ca. 5 cm lang (Hist.: Adeno-CA). Die Gastroskopie führte überraschend zur Entdeckung eines Magen-Frühhkarzinoms vom Typ II a. Nebendiagnosen: mehrere gutartige Magenpolypen, atrophische Gastritis, absolute Arrhythmie.

Postoperative Diagnose nach Sigmaresektion mit End-zu-End-Anastomose: Adeno-CA mit Malignitätsgrad II mit Befall der Subserosa und benachbarter Lymphknoten; Grenz- und Fernlymphknoten tumorfrei (P3 G2 Nx+). Resektion im Gesunden.

Das Magenfrühhkarzinom wurde im Hinblick auf das Alter der Patientin keilreseziert, ebenfalls im Gesunden.

Fall 76: Im Fragebogen der 67jährigen, 2 x guajakpositiven Patientin M.N. war neben gelegentlichem Blut im Stuhl Gewichtsverlust von 2-5 kg durch "Nahrungsmittelunverträglichkeit" angestrichen, ferner aufgetretene Verstopfungsneigung sowie stärkere Schmerzen im gesamten Bauchraum.

Ein Kontrasteinlauf durch einen niedergelassenen Röntgenologen 2 Wochen vor unserer Früherkennungsaktion war unauffällig gewesen. Zwei Wochen nach ihrem positiven Guajaktest wurde die Patientin noch in einer anderen Klinik rektoskopiert ("...bis 20 cm ohne pathologischen Befund"), als Blutungsquelle angesehene Hämorrhoiden II. Grades wurden sklerosiert, ferner eine Wiedervorstellung in 4 Wochen erbeten.

Bei der zwischenzeitlich erfolgten Aufnahme in unsere Klinik gab die Patientin an, daß seit der Hämorrhoiden-Behandlung die Blutungen abgenommen hätten, die sie im übrigen bereits seit Jahren bis zu einmal täglich beobachtet hätte.

Rektoskopie bis 22 cm abgesehen von Hämorrhoiden unauffällig, jedoch "Spuren hellroten Blutes, die von weiter proximal kommen". Koloskopie: Im Sigma bei 25 cm ein breitbasiger, exophytisch wachsender Tumor von etwa 2,5 cm Ø (Hist.: Adeno-CA), dazu ein kleiner (hist.: hyperplastischer) Sigmapolyp.

Kolondoppelkontrast: "In Kenntnis des koloskopischen Befundes kann in einer proximalen Sigmaschlinge eine polypöse Formation nachgewiesen werden, die möglicherweise 2,5 cm Durchmesser aufweist und an der Basis etwas eingezogen wirkt und keine glatte Oberfläche mehr hat...".

Nebendiagnosen: Divertikulose, Hämorrhoiden I^o, koronare Herzkrankheit, hyperplast. Sigmapolyp.

Die Patientin konnte durch Sigmaresektion im Gesunden, mit End-zu-End-Anastomose von einem Adeno-CA mit Malignitätsgrad II ohne Lymphknotenbefall (P3 G2 Nx-) geheilt werden.

Fall 78: - E.N. Der 69jährige, 1 x guajakpositive Patient hatte lt. Fragebogen und klinischer Anamnese außer gelegentlichen "hellroten Blutauflagerungen geringen Ausmaßes, ungefähr jeden dritten Tag" seit etwa 1 1/2 Jahren keine Symptome.

Die rektal-digitale Untersuchung blieb ohne Ergebnis; Rektoskopie und Koloskopie sicherten einen exophytisch wachsenden Tumor in 13-16 cm Höhe, der Radiologe äußerte Verdacht auf einen Tumor im rektosigmoidalen Übergang.

Nebendiagnosen: Kleiner hyperplastischer Magenpolyp, Hyperurikämie.

Das Adeno-CA des Rektums unterhalb der peritonealen Umschlagfalte mit Malignitätsgrad II war bis in die äußere Hälfte der M. propria infiltriert und gestattete eine Rektumresektion mit End-zu-End-Anastomose von Sigma und Rektumstumpf (P3 G2 Nx-).

Fall 87: Herr K.R., 63 Jahre, 3 x guajakpositiv, stand lt. Fragebogen wegen einer Lungenembolie 1973 zum Zeitpunkt der Hämo occult-Aktion noch unter Antikoagulantientherapie mit Marcumar^R. An Symptomen hatte er im Fragebogen häufige Blutabgänge mit dem Stuhl sowie geringfügige Beschwerden im gesamten Bauchraum angegeben.

Herr R. hatte uns brieflich vor seiner geplanten Nachuntersuchung Anfang April mitgeteilt, daß er zwischenzeitlich "sehr starke Blutungen mit einem Blutverlust von ca. 1 1/2 l innerhalb von 1-2 Tagen" gehabt hätte. Daraufhin hätte sein behandelnder Internist die Marcumarbehandlung abgesetzt, eine gründliche Magen-Darm-Untersuchung veranlaßt und, nachdem diese keinen verdächtigen Befund erbracht hatte, ihm von einer nochmaligen Untersuchung abgeraten, zumal seitdem keine Blutungen mehr festzustellen waren.

Wir konnten den Patienten dennoch dazu überreden, wenigstens zum Zweck einer nicht durchgeführten Koloskopie in unsere Klinik zu kommen. Hier zeigten Rektoskopie und Koloskopie in 14 cm Höhe ein Ringwallkarzinom von etwa 3 cm Ø; Hist.: Adeno-CA mit intramuraler Ausbreitung.

Das Ergebnis der 4 Wochen vorher auswärts durchgeführten Doppelkontrastuntersuchung: Ausgeprägte Divertikulose des Sigma und Descendens, ansonsten "keine weiteren pathologischen Veränderungen nachweisbar". Die bei gleicher Gelegenheit durchgeführte Rektoskopie war bis 24 cm ebenfalls ohne jeden krankhaften Befund.

Von uns gestellte bzw. bestätigte Nebendiagnosen: Ausgeprägte Divertikulose, Hepatopathie, Hypertonie, koronare Mangeldurchblutung mit ventrikulärer Extrasystolie.

Die bei dem Patienten durchgeführte tiefe Rektumresektion im Gesunden mit End-zu-End-Anastomose bestätigte unsere Diagnose. Es handelte sich um ein Adeno-CA mit Malignitätsgrad II von ca. 2,5 cm Ø, das bis in die Subserosa sowie angrenzende Lymphknoten eingedrungen war (P4 G2 Nx+).

Der Patient blieb zwar bisher rezidivfrei (letzte Nachuntersuchung 14 Monate nach OP), mußte jedoch unter Auswirkungen einer Stenosierung der Anastomose leiden, die zu einem Dünndarmileus mit einer zweiten OP geführt hatte.

Fall 90: H.R., der 65jährige, 1x guajakpositive Patient gab in Fragebogen und klinischer Anamnese als einzigen Verdachtsmoment gelegentliche Blutauflagerungen auf dem Stuhl an.

Die beiden endoskopischen Untersuchungsmethoden zeigten in etwa 18 cm Höhe eine exophytischen Tumor sowie einen kleinen Rektum-Polypen (Hist.: Adeno-CA bzw. hyperplast. Polyp). Beim Kolondoppelkontrast konnte nur der Verdacht auf einen kleinen Polypen 7 cm über dem Anus geäußert werden, ansonsten kein Befund.

Nebendiagnosen: 2 weitere kleine hyperplast. Polypen im Colon, Hyperurikämie.

Auch bei diesem Patienten konnte eine Sigma-Rektumresektion im Gesunden mit End-zu-End-Anastomose die Therapie eines insulären 4 cm durchmessenden Adenokarzinoms ermöglichen, das bereits einen tumornahen Lymphknoten infiltriert hatte (P3 G2 Nx+).

Fall 110: H.S., der 61jährige, 3 x guajakpositive Patient hatte im Fragebogen alle Verdachtssymptome verneint, abweichend davon jedoch bei Klinikaufnahme von erstmals vor 7 Monaten ganz gelegentlich aufgetretenem Blut im Stuhl berichtet; darüber hinaus jedoch völlig unauffällige Anamnese.

Rektoskopie und Fiberglasuntersuchung gelangten zur übereinstimmenden Diagnose eines hochgradig lumenstenosierenden malignen Prozesses im Sigma bei ca. 20 cm (Hist.: Adeno-CA).

Ein sich während des Klinikaufenthaltes ausbildender Ileus machte sofortige chirurgische Intervention notwendig, wobei zunächst ein blockierender Anus praeter transversalis angelegt wurde. Zwei Wochen später folgte in einer zweiten Sitzung die Resektion des durch ein zirkulär gewachsenes Karzinom verlegten Sigmas im Gesunden. Die dabei angelegte End-zu-End-Anastomose sollte bald die Anus-praeter-Rückverlagerung erlauben (P3 G1 Nx-).

Fall 125: Der 52jährige Herr H.-J. V. wies zwei positive Guajakproben auf. Im Fragebogen fand sich eine stark verdächtige Symptomkonstellation von gelegentlich im Stuhl beobachtetem Blut, Gewichtsabnahme aus unklaren Gründen, Leistungsabfall, Veränderun-

gen der Stuhlgewohnheiten sowie stärkere Schmerzen in Unterbauchmitte und Mastdarmregion. Aufnahmeanamnese: Blutungen seien seit etwa 9 Monaten aufgetreten.

Rektoskopie und Koloskopie: Breitbasiger, polypöser Prozeß im Rektum bei etwa 14 cm. Hist.: Villöses Adenom.

Doppelkontrast: Verdacht auf malignen Prozeß.

Therapie erfolgte durch Rektumresektion im Gesunden mit End-zu-End-Anastomose und bestätigte die Diagnose eines villösen Adenoms, das teilweise zu einem Adeno-CA mit Malignitätsgrad I entartet war; die Infiltration ging nur bis in die Submucosa (P2 G1 Nx-).

Nebendiagnosen: Hämorrhoiden I Grades sowie ein dem Tumor benachbarter Rektumpolyp.

Leider war er der letzte Patient, der einer kurativen Resektion zugeführt werden konnte. Die drei nun folgenden Fälle waren nur noch palliativ zu behandeln:

Fall 100: O.S., 73jähriger, 2 x guajakpositiver Patient, der im Fragebogen neben gelegentlichen analen Blutungen noch aufgetretene Stuhlunregelmäßigkeiten und mäßige Schmerzen im Enddarm angegeben hatte. Er war noch nie rektal untersucht worden. Bei Klinikaufnahme gleiche Angaben, Beschwerdedauer 1 Jahr.

Rektal-digitale Untersuchung: ohne Befund.

Rektoskopisch ließ sich jedoch bei 10 cm ein exulcerierter, stenosierender Tumor nachweisen, der koloskopisch und röntgenologisch sich bestätigt. Die Ausdehnung betrug etwa 6 cm. Wegen der stark eingeschränkten kardiopulmonologischen Leistungsfähigkeit und dem fortgeschrittenen Alter war eine kurative Operation nicht mehr möglich. Statt dessen wurde als Palliativmaßnahme bisher sechsmal das Karzinom von rektal her elektrokoaguliert.

Fall 124: Herr J.V., 54 Jahre alt, 3 x guajakpositiv, hatte lt. Fragebogen kein Blut im Stuhl entdeckt, aber aus unklaren Gründen über 10 kg Gewicht abgenommen, Leistungsabfall, stärkere Unterbauchbeschwerden sowie Änderung der Stuhlgewohnheit festgestellt. In der Klinik führte er seinen starken Gewichtsabfall auf fettlose Diät zurück; die Unterbauchbeschwerden seien im übrigen vor einem Jahr aufgetreten.

Während die Rektoskopie ohne Befund blieb, konnte röntgenologisch und koloskopisch ein stenosierender Tumor nahe der rechten Flexur nachgewiesen werden.

Bei der Operation wurde anschließend ein doppeltfaustgroßes Adeno-CA des Kolon ascendens durch Hemikolektomie rechts mit Ileotransversostomie entfernt, das dem Duodenum breitbasig aufsaß und dieses bereits infiltriert hatte. Die Resektion war nur noch palliativ.

Der Patient verstarb 9 Monate nach der Operation an Tumorkachexie.

Fall 37: Der 62jährige, 2 x guajakpositive Patient F.F. hatte auf dem Fragebogen vermerkt, daß er vier Jahre vorher an einem Tumor des "Dünndarms" operiert worden sei. Bei Anfrage in der betreffenden Klinik stellte sich dieser Tumor als unreifes Adenokarzinom des Sigmas heraus, das damals einschließlich einer regionalen Metastase radikal reseziert worden war.

Weitere Fragebogenergebnisse: Letzte Rektoskopie mit Kontrasteinlauf 12 Monate vor und letzte rektal-digitale Untersuchung 5 Monate vor unserer Vorsorgeaktion, jeweils ohne krankhaften Befund. - Vor längerer Zeit hätte er einmal Blut im Stuhl gesehen; aus unklaren Gründen hätte er 5-10 kg Gewicht verloren, Stuhlunregelmäßigkeiten und Leistungsabfall seien eingetreten; ferner würde er an Bauchschmerzen leiden. Diese relativ detaillierten Fragebogenangaben reduzierten sich bei Klinikaufnahme auf die Mitteilung, vor etwa 20 Jahren am Darm operiert worden zu sein und ansonsten lediglich seit 3 Monaten gelegentlich Blut im Stuhl zu sehen.

Rektoskopie, Koloskopie und Doppelkontrast führten zum Befund eines zirkulär wachsenden Tumors bei ca. 15 cm. (Nebenbefunde: 3 adenomatöse Kolonpolypen, Hämorrhoiden).

Bei der Laparatomie muß die Diagnose eines faustgroßen Rezidivs an der Anastomose mit diffuser metastatischer Aussaat in das Peritoneum sowie in die Leber gestellt werden. Da durch eine Metastase ein Ileus in nächster Zeit bevorstand, wurde palliativ ein Anus praeter angelegt.

Der Patient verstarb nach 12 Monaten.

Wie in der Übersichtstabelle bereits aufgeführt war, handelt es sich bei dem letzten nachuntersuchten Fall um ein bereits bekanntes Karzinom:

Fall 80: Bei dem 67jährigen, 2 x guajakpositiven Patienten F.P. war bereits ein halbes Jahr vorher durch eine explorative Laparatomie ein inoperables Karzinom des Kolon transversum mit multiplen Metastasen diagnostiziert worden. Er war über seine Diagnose nicht aufgeklärt.

Die Nachuntersuchung ergab keine Indikation für palliative Eingriffe. Der Patient verstarb wenige Wochen später.

(Gleichfalls nicht aufgeklärt war ein 67jähriger, 3 x guajakpositiver Mann mit inoperablem Ascendensmalignom. Er wurde von uns nicht nachuntersucht und in unseren Statistiken nicht berücksichtigt.)

Tabelle 5 Übersicht über die
Karzinom - Patienten

- Ergebnisse der Guajakproben
- Symptome laut Fragebogen
- "Diagnostische Latenz" (Symptombdauer bis zur Diagnose)

(Angaben nur von den 12 neuentdeckten Karzinomfällen einschließlich des Rezidivs und des Magenkarzinoms)

Tumor- lokalisation Fall-Nummer	Guajak- Probe	Blut ge- sehen	Schmerz im Ab- domen	Sus- pekter Ge- wichts- verlust	Stuhl- änder- ung	Leist- ungs- knick	Arzt- besuch wegen Sym- ptomen	Symptom- dauer in Monaten
Descendens (14)	+++	++	++	-	+	-	+	18
Sigma+Magen (55)	+++	-	++	+	+	+	-	3
Sigma (76)	++-	++	++	+	+	-	++	20
Sigma (90)	+++	++	-	-	-	-	-	2
Sigma (110)	+++	-	-	-	-	-	-	7
Rektum (125)	+++	++	+	+	+	+	-	9
Rektum (87)	+++	+++	+	-	-	-	+	15
Rektum (78)	+++	++	-	-	-	-	-	6
Ascendens (124)	+++	-	++	+++	+	+	-	12
Rektum (100)	++-	++	+	-	+	-	-	12
Sigma (37) (Rezidiv)	++-	+	+	++	+	+	-	3
Summen: -	0	3	3	6	4	7	8	
+	3	1	4	3	7	4	2	
++	4	6	4	1			1	
+++	4	1		1				
+ / ++ / +++ (n)	11	8	8	5	7	4	3	Ø 9
(%)	100	73	73	45	58	36	27	Mon.
Magen (6)	++-	++	+	-	?	+	-	2
+ / ++ / +++ (n)	12	9	9	5	7	5	3	
(alle CAs) (%)	100	75	75	42	58	42	25	
Bereits vorher bekannter, jedoch mit nachuntersuchter Tumor:								(80)
Transversum	++-	-	k.A.	-	+	-	++	20

3.3.1.2. Symptomatik entdeckter Neoplasmen: "Stumme" Karzinome?

Aus der Sichtung der anamnestischen Daten von Fragebögen und Klinik geht hervor, daß nur ein einziger Patient (Fall 110) keines der typischen Symptome geboten hatte: diskretere Beschwerden konnten dennoch 7 Monate zurückverfolgt werden.

3 Patienten hätten wenig Verdacht erregt, zumal bei ihnen auch körperliche Untersuchung einschließlich der rektal-digitalen Palpation und Laborwerte weitgehend unauffällig waren (Fall 78, 87 und 90).

5 Patienten boten bereits aufgrund ihrer Fragebogenantworten ein suspektes Bild (Fall 14, 55, 76, 100 und 124) und 2 wiesen eine regelrecht klassische Symptomkonstellation auf (Fall 37, 125). Bei diesen 7 Personen hätten zudem stark reduzierter AZ (2 x), abdominelle Palpationsbefunde (2 x) oder stark beschleunigte Blutsenkung (4 x 1-h-Wert über 25 mm) einen Arzt wohl veranlaßt, differential-diagnostisch auch an Tumoren zu denken. Von "stummen" Karzinomen kann man demnach allenfalls bei 4 Patienten sprechen.

3.3.1.3. Der Ertrag verschiedener Diagnosemethoden

1. In keinem einzigen Fall konnte ein Karzinom rektal-digital getastet werden. Das tiefsitzendste CA wurde rektoskopisch bei 9 cm beschrieben.
2. Rektoskopisch konnten von 11 neudiagnostizierten Karzinomen 7 nachgewiesen werden, darunter neben allen 4 Rektum- auch 3 von 5 Sigma-Neoplasmen.
3. Durch die Doppelkontrastmethode waren 5 Tumoren einwandfrei zu sichern, je 2 x wurde erheblicher bzw. geringer Verdacht geäußert.

Ein intramural wachsendes tiefsitzendes Rektum-CA entzog sich dem radiologischen Nachweis. - In einem Fall wurde die Methode nicht angewandt.

4. Die Koloskopie ermöglichte in allen Fällen eine sichere Diagnose.

3.3.1.4. Simultanerkrankungen und weitere potentielle Blutungsquellen

Nur bei 3 Malignom-Patienten war das Karzinom die einzige mögliche Blutungsquelle: 6 CA-Patienten litten an Hämorrhoiden, 3 an Divertikulose, 1 Patient stand unter Antikoagulantientherapie mit Marcumar^R, ein anderer hatte 3 adenomatöse Polypen und 4 Personen hyperplastische Polypen.

Andere Erkrankungen, die nicht zu perianalen Blutungen führen können, sind für unsere Fragestellung nicht relevant und wurden daher nur bei den Fallberichten aufgeführt.

3.3.2. Polypoide Läsionen des Kolons und Rektums

3.3.2.1. Adenomatöse Polypen

Wir fanden bei insgesamt 26 Patienten (16 Männern, 10 Frauen) 44 adenomatöse Polypen. Das Durchschnittsalter lag bei 58,5 Jahren (40-75). 17 Polypen traten singulär auf, in 9 Fällen waren sie multipel (5 x 2, 3 x 3, 2 x je 4 Polypen).

Histologie: 2 Polypen mit schwerer Zellatypie (=fokale Entartung)
 1 villöses Adenom
 5 adeno-papilläre Formen
 36 adenomatöse Polypen ohne Besonderheit

Größe, Form, Lokalisation:

unter 5 mm	5		
5 - 9 mm	12	Rektum	1
10 - 19 mm	13	Rektum/Sigmoid.	10
20 - 29 mm	9	Sigma	19
30 - 39 mm	4	Sigma/Descendens	1
40 - 49 mm	1	Descendens	6
		linke Flexur	-
		Transversum	2
breitbasig	20	rechte Flexur	2
gestielt	24	Ascendens	3

Therapie:

operativ	1 (villöses Adenom)
endoskopische Polypektomie mit Schlinge	25
" " mit Zange	17
nur PE, Polypektomie aus techn. Gründen	
nicht durchführbar	1

Blutungsquellen: In 2 Fällen stellten adenomatöse Polypen die einzige plausible Blutungsursache dar. Bei 21 Patienten gab es mindestens noch eine weitere (bis zu 4) wahrscheinliche Blutungsquellen.

Ausgewählte Kasuistik:

Fall 68: Die 40jährige Patientin I.M. hatte gelegentlich Blut im Stuhl beobachtet und hatte über Obstipationsneigung geklagt, war aber zum Testzeitpunkt (Guajak 3 x positiv) völlig beschwerdefrei. Etwas später aufgetretene Unterbauchschmerzen hatten sie dann zum Internisten geführt. Rektoskopisch aus einem Sigmapolypen gewonnene "stecknadelspitzgroße Biopsiepartikel" – so der Pathologe – wiesen Epithelatypien auf, waren jedoch "für eine Bewertung nicht repräsentativ." In unserer Klinik wurde der Polyp später mit der Schlinge abgetragen. Bei seiner histologischen Aufarbeitung zeigten sich neben papillären Strukturen schwere Zellatypien (sog. fokales Karzinom), die jedoch noch nicht auf den Stiel übergegriffen hatten. – Nebendiagnose: Hämorrhoiden.

Fall 61: Auch der 64jährige Patient W.K. hatte nur Verstopfungsneigung angegeben, war ansonsten beschwerdefrei und hatte nie Blut im Stuhl gesehen. Koloskopisch konnte im Sigma ein 3,5 cm großer Polyp mit plumphem Stiel abgetragen werden, der multizentrisch fokal entartet war (Stiel frei). Nebendiagnosen: 2 kleinere adenomatöse Kolonpolypen, Sigmadivertikulose.

Fall 137: 65jähriger, 1 x guajakpositiver Patient A.Z.; Klagen über Durchfälle, leichteren Gewichtsverlust infolge "Appetitmangels", Leistungsabfall, und starke Schmerzen im gesamten Unterbauch; Blutauflagerungen wurden gelegentlich gesehen.

Im Doppelkontrasteinlauf zeigte sich ein riesiges Sigma elongatum, darin in einer descendensnahen Schleife ein ca. 5 cm großer, breit aufsitzender endophytisch wuchernder Prozeß, der hochgradig malignomverdächtig aussah.

Bei der Koloskopie gelingt zwar der Nachweis von radiologisch ebenfalls beschriebenen 4 kleineren Sigmapolypen, der suspekt Prozeß im Dolichosigma entzieht sich jedoch dem Nachweis.

Der Patient wird linksseitig hemikolektomiert, wobei sich der Tumor als großes villöses Adenom ohne invasives Wachstum erweist. Die 4 Polypen waren jeweils adenomatös, weitere Nebendiagnosen bildeten ausgeprägte Divertikulose und Hämorrhoiden.

3.3.2.2. Hyperplastische Polypen

Bei der Nachuntersuchung wurden bei 22 Personen insgesamt 28 hyperplastische Läsionen sowie bei einem Patienten eine generalisierte hyperplastische Polyposis festgestellt.

Diagnosesicherung: Wertigkeit verschiedener Methoden

Rektal-digital wurde kein einziger Polyp getastet.

Rektoskopisch: Entdeckung von 10 Polypen, darunter 3 über 2 cm und 3 über 1 cm großen.

Kolondoppelkontrast:

Polypengröße	über 20 mm	10-19 mm	- 9 mm	Summe
sichere Diagnose	9	7	-	16
Verdachtsdiagnose	2	-	6	8
geringer Verdacht	-	1	-	1
nicht gesehen bei eingeschränkter Aussagekraft	2	-	3	5
nicht nachweisbar bei voller Aussagekraft	1	4	1	6
nicht angewendet/Z.n. vorheriger Polypektomie	7	1	-	8
Summen	14	13	17	44

Koloskopie: Das große villöse Adenom konnte bei eingeschränkter Aussagekraft nicht nachgewiesen werden.

42 x sichere Diagnose (einmal Polyp schon vorher rektoskopisch entfernt).

Symptome, Simultandiagnosen, weitere Blutungsquellen

bei 26 Patienten mit adenomatösen Polypen:

Patienten	26	14	7	5
Polypendurchmesser	jeder Ø	über 2 cm	10-19 mm	- 9 mm
Guajaktest + + +	2	1	1	-
"Blut im Stuhl gesehen"	16	10	5	1
suspekter Gewichtsverlust	2	2	-	-
Leistungsknick	5	4	1	-
Änderung im Stuhlverhalten	10	7	1	2
Abdominalschmerz leicht	5	2	2	1
schwer	5	5	-	-

Simultandiagnosen: Sigmakarzinom	1
Multiple adenomatöse Polypen	10
Multiple polypoide Läsionen jeder Art	11
Hämorrhoiden	18
Divertikulose	10
Fissuren	3

Das Durchschnittsalter betrug 55,9 Jahre (40 - 72). 12 litten simultan entweder an Karzinomen (4), adenomatösen Polypen (7) oder Colitis ulcerosa (1), so daß nur bei 9 Patienten (Durchschnittsalter 53,3 J.) hyperplastischer Polypenbefall als Erst-diagnose fungierte.

Von diesen 9 hatten 6 als plausible Blutungsquelle Hämorrhoiden; als weniger wahrscheinliche Blutungsursache waren außer den Polypen 4 x Divertikulose und 2 x Fissuren zu verzeichnen. Nur bei einem verlief die Guajakprobe 2 x positiv, alle 8 anderen hatten nur 1 x einen Farbumschlag. 3 Polypen waren gestielt, einer war über 1 cm groß, die 25 anderen Läsionen saßen breit auf oder waren kleiner als 10 mm. 2 wurden mit der Schlinge abgetragen, alle anderen mit der Biopsiezange.

Lokalisation	Hyperplastische Polypen n = 28	Sonstige Polypen n = 9
Rektum	2	-
Rektum/Sigmoid.	5	5
Sigma	3	2
Sigma/Descendens	2	-
Descendens	7	-
li. Flexur	4	-
Transversum	2	1
re. Flexur	1	-
Ascendens	2	1

3.3.2.3. Sonstige polypoide Läsionen

Bei 6 Patienten wurden noch 9 weitere Polypen gefunden:

In 6 Fällen (bei 3 Personen) hatte es sich um kleine Pseudopolypen gehandelt. Bei einer Patientin war wegen massiver Divertikulose die Polypektomie verschoben worden; die Patientin war später jedoch nicht mehr erschienen.

In einem Fall war der Polyp bei Ankunft beim Pathologen autolytisch und konnte nicht mehr untersucht werden.

Ein anderer Polyp war bei der Bergung in die Toilette gefallen und verloren gegangen. Zwei dieser letztgenannten Polypen waren über 1 cm groß geschätzt worden.

3.3.2.4. Übersicht über alle histologischen Typen von polypoiden Läsionen

Lokalisation:	Rektum	3
	Rektum/Sigmoid	20
	Sigma	24
	Sigma/Descendens	3
	Descendens	13
	li. Flexur	4
	Transversum	5
	re. Flexur	3
	Ascendens	6
	Coecum	-
Form:	gestielt	29
	breitbasig	51
	keine Angabe	1
Größe:	40 - 49 mm	1
	30 - 39 mm	4
	20 - 29 mm	9
	10 - 19 mm	16
	5 - 9 mm	26
	unter 5 mm	25

Diagnostisch-therapeutisches Vorgehen:

Operation	1
Endoskopische Polypektomie mit Schlinge	29
Endoskopische Entfernung mit Zange (= weitgehend totale Entfernung kleinerer Läsionen)	49
Nur PE, Entfernung in toto nicht durchführbar	1
Nur Inspektion, (Pat. zur Ektomie nicht mehr erschienen)	1

Diagnosesicherung - Wertigkeit verschiedener Methoden:

Rektal-digitale Austastung: Kein einziger Polyp wurde diagnostiziert.

Rektoskopie: 19 Polypen, darunter 3 über 2 cm und 4 zwischen 10 und 19 mm große Läsionen waren nachweisbar.

Kolondoppelkontrast:

Größe	über 1 cm	unter 1 cm	Summe
sichere Diagnose	17	1	18
Verdachtsdiagnose	3	8	11
geringer Verdacht	1	1	2
nicht nachweisbar bei			
- eingeschränkter	3	9	12
- voller	5	9	14
Aussagekraft			
nicht angewendet/Z.n.			
Polypektomie/PE	1	23	24

Koloskopie: 76 mal sichere Diagnose. Ein villöses Adenom bei eingeschränkter Aussagekraft (Dolichosigma ff) nicht nachgewiesen. - 4 x Polyp bereits rektoskopisch entfernt.

3.3.3. Proktitis - / Colitis ulcerosa

Proktitis oder Colitis ulcerosa verschiedener Aktivität und Ausdehnung konnten wir bei 6 Patienten feststellen, die in folgender Tabelle zusammengefaßt sind. Die wichtigsten Daten sind tabellarisch aufgeführt:

Fall NR	Alter Geschlecht	Guajak- probe	Ausdehnung, Aktivität, Simultandiagnose
98	51 m	+++	umschriebene Colitis ulcerosa des Sigmas - Hämorrhoiden, 1 kleiner hyp. Rektumpolyp
107	49 m	+++	Z.n. abgelaufener Colitis ulc. mit generalisierter Pseudopolyposis vom Transversum bis Rektum. Hämorrhoiden.
118	51 m	++-	Z.Z. inaktive Colitis ulc. mit generalisierter Pseudopolyposis von re. Flexur bis rektosigmoidalem Übergang.
108	45 w	++-	Rectosigmoiditis hämorrhagica (Colitis sine ulcera)
115	40 w	+++	akute Proktitis ulcerosa
132	54 m	+++	Subakute Proktitis ulcerosa

Es stellte sich heraus, daß nur 2 Patienten (Nr. 107, 118) vor unserer Nachuntersuchung über ihre Erkrankung voll unterrichtet gewesen waren. Bei 2 anderen waren nur "Darmerkrankungen" bekannt; ob eine exakte Diagnosestellung bereits früher erfolgt war, konnte nicht mehr sicher ermittelt werden. Demnach wurden 2, möglicherweise 4 Fälle von uns erstdiagnostiziert.

Die Angaben über Symptome lagen beim Durchschnitt aller Nachuntersuchten. Etwas auffällig waren die meist mehrfach und hochgradig positiven Guajakergebnisse.

3.3.4. Andere kolorektale Erkrankungen

Hämorrhoiden: Bei 84 Patienten (= 72 %) festgestellt. 47 x Grad I/19 x I-II/14 x II/2 x II-III/1 x III (1 x Z. nach frischer OP)

Bei 19 Patienten (Durchschnittsalter 48,7 Jahre) dürften die Hämorrhoiden die einzige plausible Blutungsquelle gewesen sein. In weiteren 9 Fällen kamen Analfissuren dazu und bei 11 Personen traten Hämorrhoiden simultan mit Divertikulose auf (Ø 49,2 bzw. 57,5 Jahre).

Divertikulose: Bei 34 Nachuntersuchten (= 29 %) diagnostiziert; 9 x ausgeprägt und einmal mit Divertikulitis.

Nur bei einem Patienten war Divertikulose die einzige potentielle Blutungsquelle.

Analfissuren hatten 21 Probanden, davon 6 multiple und einer massive Fissuren.

In drei Fällen waren sie die einzigen auffindbaren Blutungsquellen, sonst nur simultan mit (zumeist wahrscheinlicheren) Blutungsursachen.

Sonstige kolorektale Erkrankungen wurden bei 8 Patienten entdeckt:

Unklare Colon-Ulcera (V.a.M.Crohn) und Ulcus recti simplex waren bei zwei von ihnen Hauptdiagnose und wahrscheinliche Blutungsquelle. Der Rest waren Nebendiagnosen: Analstenose, Colon spasticum (3 x), Analekzem (2 x).

3.4. Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt

3.4.1. Karzinome: Wir fanden durch die routinemäßige Gastroskopie in 116 Fällen (1 x war Untersuchung abgelehnt worden) 2 Magenfrühkarzinome.

Kasuistik:

Fall 6: Der 54jährige, 2 x quajakpositive Patient F.B. hatte im Fragebogen und bei Klinikaufnahme über gelegentlich beobachtetes Blut im Stuhl, diffuse Bauchschmerzen und Leistungsabfall geklagt.

Rektoskopisch werden als mögliche Blutungsquellen Hämorrhoiden II^o und multiple Fissuren nachgewiesen. Koloskopie: ein kleiner (hyperplastischer) Deszendenspolyp.

Gastroskopisch wird makroskopisch der Verdacht auf ein Frühkarzinom geäußert, was durch Biopsie sich bestätigt. - Röntgenologisch gleichfalls Verdacht auf ein malignes Geschehen des gesamten Antrums.

Nebendiagnosen: Diabetes mellitus, Hepatopathie.

Postoperative Diagnose nach einer Billroth-II-Resektion: Magenfrühkarzinom mit Malignitätsgrad I.

Bei Nachkontrollen bis 12 Monate postoperativ rezidivfrei.

Fall 55: Der Fallbericht der 78jährigen Patientin mit Magenfrühkarzinom und simultanem Sigmakarzinom wurde bereits aufgeführt (vgl. S. 28).

3.4.2. Polypoide Läsionen des oberen G I-Traktes

11 Patienten im Alter von 41 - 78 Jahren (57,3 J. im Mittel) wiesen derartige Erkrankungen auf:

Fall Nr.	Alter m/w	Guajak-probe	Polypen: Lokalisation	Histologie, Simultandiagnosen (H.=Hämorrhoiden)
92	53 w	++-	1 kleiner adenomatöser Antrumpolyp	H./3 Dickdarmpolypen, davon 2 adenomatöse
26	64 m	++-	1 kl. adenom. Antrum-polyp multiple kl. Bulbuspolypen	H./2 adenom. Sigmapolypen/Marcumar-Ther.
63	57 w	++-	Multiple cystische Magenpolypen bis 10 mm Ø histolog."Gastritis cystica" +)	keine sonst mögliche Blutungsquelle
58	69 w	+++	Multiple cystische Magenpolypen bis 7 mm Ø, hist. wie oben+)	1 großer adenomatöser Sigmapolyp
15	57 m	+--	1 hyperplasiogener Korpuspolyp 5 mm Ø, multiple Bulbuspolypen	H./Ulcer pepticum ösophagei
38	42 w	+--	1 hyperplasiogener Polyp subcardial 5 mm Ø	H./Grobe Falten, Oberflächengastritis
3	49 m	+--	1 hyperplastischer Polyp 10 mm Ø	H.
40	41 m	+--	1 hyperplastischer Korpuspolyp 3 mm Ø	H.
48	60 w	+--	3 hyperplast. Korpuspolypen ca. 5 mm Ø	H./Analfissur
60	60 m	+--	kleine Bulbuspolypen, hyperplastisch	H./4 Pseudopolypen i. Kolon
55	78 w	+++	"gutartiger" Magenpolyp 15 mm Ø	H./MagenfrühCA Sigmakarzinom

Bei der Sichtung der Simultandiagnosen fällt auf, daß 10 von 11 Träger von Magenpolypen wahrscheinliche Blutungsquellen im unteren GI-Trakt hatten (9 x Hämorrhoiden, 4 x Kolonpolypen, 1 x CA). Nur eine Patientin mit Cystischen Magenpolypen (Nr. 63) hatte dort keine plausible Blutungsquelle.

+) Histologie: Prof. K. Elster, Patholog. Institut der Städt. Krankenanstalten Bayreuth

3.4.3. Ulcus ventriculi / duodeni

Fall Nr.	Alter m/w	Guajak-probe	Hauptdiagnose / Simultandiagnosen
105	69 m	++-	Z. nach frischer Perforation eines Ulcus duodeni; (OP war <u>nach</u> Hämooccult-Test).
113	55 m	++-	florides Ulcus duodeni/Häm., Fissur
128	51 m	++-	florides Ulcus duodeni/Divertikulose/generalisierte hyperplastische Polyposis von rechter Flexur bis Rektum
24	49 m	++-	florides Ulcus ventriculi/Hämorrhoiden
31	49 m	++-	abklingendes Ulcus ad pylorum

In zwei Fällen fanden sich keine simultan möglichen Blutungsquellen.

3.4.4. Sonstige Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Wir fanden bei einem Patienten eine große, paraösophageale kombinierte Hernie, bei 23 Hiatushernien, bei 4 massive Oberflächengastritiden, in 3 Fällen eine atrophische Gastritis und in 12 Fällen komplette Antrumerosionen.

3.5. Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes

Da sie für unsere Fragestellung irrelevant sind, begnügen wir uns mit einer kurzen Aufzählung:

Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Koronare Herzkrankheit (8 x), absolute Arrhythmie (1 x), Überleitungsstörungen (5 x), Hypertonie (12 x, davon 4 x hochgradig).

Stoffwechselkrankheiten: Durch Belastungstests gesicherter latenter Diabetes (14 x), dringend neueinstellungspflichtiger (bekannter) Diabetes (1 x), behandlungspflichtige Hyperuricämie (3 x) und diverse Fettstoffwechselstörungen (8 x).

In dieser Aufzählung sind bereits bekannte Erkrankungen oder pathologische Laborwerte (96 bei 58 Patienten) nicht enthalten. Darüber hinaus wurde die Diagnose einer chronischen Pyelonephritis, einer Nierensteinerkrankung sowie von je 2 Erkrankungen der Leber und der Schilddrüse gestellt.

3.6. Sogenannte falsch-positive Testergebnisse und nachgewiesene potentielle Blutungsquellen

Aus mehreren Gründen ist die Rede von "falsch-positiven" wie auch von zutreffenden Testergebnissen problematisch:

1. Eine säuberliche Trennung einerseits in (potentiell) blutende und andererseits in niemals blutende Magen-Darm-Erkrankungen ist häufig nicht möglich.
Vielfach muß wie beispielsweise bei der Divertikulose mit einer mit zunehmender Ausprägung ansteigenden Blutungswahrscheinlichkeit gerechnet werden.
2. Die für den positiven Testausfall verantwortlich gemachten Blutungsquellen wurden ja nicht "in flagranti" nachgewiesen, sondern erst bei den Wochen bis Monate später durchgeführten Nachuntersuchungen.

Gewisse Erkrankungen könnten in solchen Zeiträumen durchaus spontan ausheilen, andere könnten erst zwischenzeitlich entstanden sein. Alle Aussagen über mit dem Guajaktest nachgewiesene Blutungsquellen haben deswegen einen mehr oder weniger hypothetischen Charakter, entsprechend sind auch Quoten über falsch-positive Ergebnisse "weiche Daten".

Um dieser Problematik gerecht zu werden, haben wir "wahrscheinliche" Blutungsquellen (Malignome, größere Dickdarmpolypen, Hämorrhoiden, ausgeprägte Divertikulose, massive Analfissuren, Ulcus ventriculi/duodeni, Marcumar^R-Therapie, Colitis ulcerosa) strikt getrennt von "weniger wahrscheinlichen" Ursachen (leichtere Divertikulose, kleine Polypen, Fissuren u. dgl.) ausgezählt. Ergebnis:

- 105 Probanden (90 %) hatten mindestens eine "wahrscheinliche" Blutungsquelle; 36 von ihnen wiesen sogar mehrere derartige Befunde auf: 29 Teilnehmer hatten 2, 5 Personen 3 und 2 Nachuntersuchte sogar 4 Läsionen mit hoher Blutungswahrscheinlichkeit ("Weniger wahrscheinliche" gar nicht gerechnet).
- 9 Probanden (7,7 %) waren Träger von mindestens einer "weniger wahrscheinlichen" Blutungsquelle.

Bei 3 Teilnehmern konnten wir keine Blutungsquellen nachweisen (2,6 %). Einer von ihnen hatte jedoch im Testzeitraum mehrere Grippetabletten mit einem Salicylatgehalt von insgesamt 1,35 g eingenommen, eine andere Patientin litt an cystischen Magenpolypen (Gastritis cystica); weder die Salicylateinnahme noch der Befall mit Magenpolypen war von uns als potentielle Blutungsursache berücksichtigt worden.

Die Quote von falsch-positiven Testergebnissen in unserer Studie läßt sich somit je nach Strenge der verwendeten Kriterien mit 1,7 % (falls man obige Salicylat-Einnahme als plausible Blutungsquelle akzeptiert), 2,7 % oder 10 % beziffern, wobei wir aus oben erwähnten Gründen alle Zahlen mit Zurückhaltung interpretieren.

4. DIE KOSTEN UNSERER FRÜHERKENNUNGSAKTION - VERSUCH EINER NUTZEN-KOSTEN-ANALYSE

Im folgenden versuchen wir eine Aufstellung über die Kosten zu geben, die bei unserer Testaktion einschließlich der klinischen Nachuntersuchungen entstanden sind.

Dabei lassen sich direkte Kosten für Testmaterial, Werbung, Zeitbedarf für die Organisation, Verteilung und Auswertung sowie für die Nachuntersuchungen von indirekt anfallenden Kosten etwa durch ausgefallene Arbeitstage unterscheiden.
(42/195)

Wir gingen methodisch von folgenden Voraussetzungen aus:

1. Aufwendungen für wissenschaftliche Fragestellungen (Fragebögen und deren Auswertung o.ä.) oder statistische Zwecke wurden nicht berücksichtigt.
2. Material- und Personalkosten gelten für 1975 (z.T. Schätzwerte); dabei wurde eine Arbeitsstunde eines Arztes mit DM 25,— und solche von Hilfskräften und Medizinalassistenten mit DM 10,— angesetzt.
3. Bei den Nachuntersuchungen gingen wir vom Pflegesatz III. Klasse der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen in Höhe von DM 139,— pro Tag aus, der pauschal die endoskopischen und sonstigen Untersuchungen einschloß.
4. Die volkswirtschaftlich durchaus relevanten Verluste an Arbeitstagen während stationärer Untersuchungen - sie können bei gewissen Modellen von Vorsorgeuntersuchungen sogar die direkten Kosten übersteigen - haben wir wie folgt berücksichtigt:

Angenommen wurde bei Männern zwischen 40 und 64 Jahren eine Beschäftigungsquote von 85 % und bei gleichaltrigen Frauen von 50 % (ältere = 0). Unter Berücksichtigung der Geschlechterrelationen in unserem Kollektiv (2:1) errechnet sich eine Quote von ca. 73 % für alle unter 65jährigen. - Unsere Nachuntersuchungen hatten im Schnitt 5,6 Tage gedauert, woraus sich unter obigen Annahme 372 verlorene Arbeitstage ergeben würden. - Wegen der durchschnittlich kürzeren Untersuchungszeit der jüngeren Probanden und einiger Klinikaufenthalte über Wochenenden reduziert sich diese Ziffer auf 300 Tage.

Die ausgefallenen Arbeitstage wurden mit DM 115,-- (Bruttolohn + Lohnnebenkosten 1975 pro Arbeitstag; Durchschnitt von Arbeitern/Angestellten/männlich/weiblich 1975) angerechnet.

4.1.1. Bestimmung der direkten Kosten

1. Materialien:

- Packungen mit je 3 Testbriefchen, Spateln, Anleitungen (Marktpreis) DM 2,70 x 6007	DM 16.219,--
- 2000 Handzettel und 150 Werbeplakate (die Werbung in den Massenmedien ist nicht berücksichtigt)	DM 80,--
- 6007 Rücksendeküverts, 2800 davon frankiert/Teilnehmerlisten, Briefwechsel zur Einbestellung etc.	DM 2.300,--
Teilsumme 1:	DM 18.600,--

2. Zeitbedarf/Lohnkosten:

- Zeit für Organisation und Überwachung durch Ärzte (ohne Wissenschaft)	
a) an Klinik ca. 30 h	
b) in Werksarztzentren ca. 10 h	DM 1.000,--
- Zeitansatz für Hilfskräfte/Med. Ass. für	
a) Verteilung, Eintrag in Listen, Rücknahme 132 h	
b) Auswertung der Testbriefchen 100 h	
c) Pauschale für sonstige Arbeiten 28 h	
	260 h
Teilsumme 2:	DM 2.600,--
	DM 3.600,--

3. Nachuntersuchungen bei 117 Probanden durchschnittlicher stationärer Aufenthalt 5,6 Tage (pro Patient DM 778)	DM 91.070,--
Teilsumme 3:	DM 91.070,--

Gesamtbetrag der direkten Kosten (Teilsumme 1 - 3)	Summe I:	DM 113.270,--
Das entspricht DM 22,58 pro Testteilnehmer (5016)		

4.1.2. Bestimmung der indirekten Kosten

300 (verlorene Normarbeitstage)		
x DM 115,--	=	Summe II: DM 34.500,--

4.1.3. Bestimmung der Gesamtkosten

(I + II)	=	Summe III: DM 147.770,--
----------	---	--------------------------

Das entspricht bei 12 neuentdeckten Karzinomen
einem Aufwand pro entdecktem Tumor von DM 12.310,--
(bzw. nur direkte Kosten von DM 9.440,--).

Als "Abfallprodukte" mitdiagnostizierte Erkrankungen wie
44 adenomatöse Polypen (z.T. mit schwerer Zellatypie) wer-
den einstweilen noch nicht berücksichtigt.

4.2. 4 Alternativmodelle - Kosten und Effektivität

Äußerst aufschlußreich ist das Durchspielen von mehreren
Alternativen:

4.2.1. Alternative 1: Teilnahme nur von Personen über 50 Jahren (50 J. inkl.)

3571 Teilnehmer; bei durchschnittlicher Rücklaufquote wären
auszugeben 4282 Testpackungen x 2,70 = DM 11.560,--; dazu
kämen die Auswertungs-, Versandkosten etc. in Höhe von DM 1,73
pro Teilnehmer, also DM 6.160,--, zusammen DM 17.720,--. Es
wären 80 Probanden nachuntersucht worden (je 6 Kliniktage)
für DM 66.720,--.

Die direkten Kosten belaufen sich auf DM 84.440,--.

Mit ausgefallenen Arbeitstagen (178 Tage entsprechend DM 20.470,-
kommt man auf

Gesamtkosten/Alternative 1 = DM 104.910,--

Da man alle 12 Karzinome und 22 (von sonst 26) Trägern adenom.
Polypen mit erfaßt hätte, ergibt sich ein relativ günstiges
Bild:

Aufwand pro entdecktes Karzinom	DM 8.740,--
(bzw. nur direkte Kosten	DM 7.040,--).

Allerdings hätte man dann einen fokal bereits entarteten
Polypen bei einer 40jährigen weitgehend asymptomatischen
Patientin übersehen!

4.2.2. Alternative 2: Nachuntersuchung nur mit ambulanter Rektoskopie

Eine solche Nachuntersuchung würde umfassen:

Anamnese, körperliche Untersuchung mit rektal-digitaler Aus-
tastung, Rektoskopie, evtl. Teststreifen und Blutsenkung.

Kostenpunkt: DM 50,--. Indirekte Kosten: 1/2 Arbeitstag.

- Haemoccult-Testaktion wie oben (Summe 1 + 2) = DM 22.200,--

- 117 x DM 50,-- DM 5.850,--

- indirekte Kosten: 66 x 1/2 Arbeitstag DM 3.800,--

Summe DM 31.850,--

Das scheint auf den ersten Blick die sehr günstige Relation
von DM 4.550,-- pro entdecktes Karzinom (bzw. DM 4.010,-- ohne
indirekte Kosten) für die dabei entdeckten 7 Karzinome zu bie-
ten.

Die Daten sind jedoch nicht vergleichbar, da es sich ja nur um
"mitdiagnostizierte" Patienten handeln würde, die präoperativ
ähnlich wie in unserer Klinik voll durchuntersucht werden müßten.

Analoges gilt z.T. für die 10 rektoskopisch entdeckten Polypen-träger (nur adenomatöse gerechnet). Demnach muß die anschließende komplettierende Diagnostik hinzugerechnet werden:

17 Patienten je 6 Tage Klinik	DM 14.180,--
indirekte Kosten (50 verlorene Arbeitstage)	DM 5.750,--

Tatsächlich vergleichbare Daten zu unserer Untersuchung oder Alternative 1 lauten demnach für Alternative 2:

Gesamtkosten	=	DM 51.780,--
(bzw. ohne indirekte Kosten)		DM 42.230,--).

Ein entdecktes Karzinom würde dann DM 7.400,-- (bzw. DM 6.030,--) kosten.

Dieses Modell würde 5 Karzinome und die Mehrzahl aller Polypen nicht erfassen.

4.2.3. Alternative 3:

Bei dem 3. Modell gehen wir wie oben mit primärer ambulanter rektoskopischer Untersuchung vor. Nehmen wir an, daß der untersuchende Arzt bei jedem 3. Patienten wegen verdächtiger Symptome einen Kolondoppelkontrast anschließt, würde sich wahrscheinlich folgendes Resultat zeigen:

-Alle 11 kolorektalen Karzinome unseres Kollektivs wären entdeckt worden (die 4 oligosymptomatischen lagen ausnahmslos bereits im rektoskopisch zugänglichen Bereich), ein Magenfrüh-CA wäre dagegen vermutlich nicht gefunden worden.

-Weitere 8 - 10 Träger von adenomatösen Polypen wären erfaßt worden, das hieße, daß ca. 14 zusätzliche Patienten stationär zur Polypektomie, OP-Vorbereitung u.ä. hätten eingewiesen werden müssen.

Zusätzlich zur Alternative 2 würden bei diesem wohl realistischerem Modell folgende Kosten entstehen:

39 x Kontrasteinlauf (DM 55,--)	DM 2.145,--
14 x stat. Untersuchung	DM 11.680,--
(indirekt ca. 65 verlorene Arbeitstage)	DM 7.475,--)
Gesamtkosten von Alternative 3	= DM 73.080,--
(bzw. ohne indirekte Kosten)	DM 56.065,--)

Man käme jetzt also auf die Kosten von DM 6.620,-- (bzw. DM 5.100,--) pro entdecktes Karzinom und zwar mit relativ wenig gravierenden nicht erfaßten Befunden.

4.2.4. Alternative 4:

Als letzte angedeutete Alternative die Rektoskopie von allen 5016 Teilnehmern:

Wir gehen von dem knapp kalkulierten GOÄ-Satz von DM 22,-- sowie von einem 1/2 Arbeitstag Verlust bei den in Produktion stehenden Personen aus:

5016 x DM 22,--	= DM 110.350,--
1572 verlorene Arbeitstage	= DM 180.780,--

Das ergäbe bereits ohne Kosten für Organisation, Werbung und klinische Volluntersuchung eine Summe von DM 291.130,--.

Sogar wenn man dabei statt 7 (rektoskopisch zugänglichen) Karzinomen unter Berücksichtigung von Versagern der Guajakmethode 10 gefunden hätte, käme man auf Kosten von mindestens DM 30.000,— pro gefundenes Malignom. Trotz dieses immensen Aufwandes wären die 4 höherliegenden Kolontumore und erst recht das Magenfrühkarzinom wahrscheinlich übersehen worden.

Letzteres nur grob kalkuliertes Beispiel zeigt zumindest zweierlei:

Erstens sind Früherkennungsaktionen nach dem Gießkannenprinzip weder wirkungsvoll noch ökonomisch. Zweitens liegt je nach gewähltem Modell der Anteil der indirekten Kosten an den Gesamtkosten zwischen 18 und 60 %; eine Mitherücksichtigung in Kostenberechnungen oder erst recht cost-benefit-Analysen scheint demnach unabdingbar.

Wir wollen nicht verhehlen, daß detaillierte und wirklich verlässliche Kostenaufstellungen die Mitarbeit von Volkswirtschaftlern ratsam erscheinen läßt.

Unabweisbar wird eine derartige Konsultation bei der Abschätzung des Nutzens, den unsere Früherkennungsaktion erbracht hat. Trotzdem soll hier wenigstens ein vorläufiger Versuch der Zusammenstellung einiger Nutzeffekte unternommen werden.

4.3. Versuch einer Nutzen-Kosten-Analyse

Folgende Annahmen erschienen uns dabei plausibel:

1. Auch ohne unsere Früherkennungsaktion wäre eine beachtliche Zahl von Arztbesuchen und Diagnoseleistungen in den nächsten Monaten entstanden. Die "Vorverlegung" solcher medizinischer Dienstleistungen dürfte demnach die Gesamtkosten für Gesundheit bei unseren Nachuntersuchten 1975 nur insoweit beeinflußt haben, als wir entweder unüblich hohen Aufwand betrieben haben oder Personen ohne positiven Testausfall gar nicht zum Arzt gegangen wären.

Im Einzelnen wären vermutlich alle 13 von uns nachuntersuchten CA-Patienten, ferner wahrscheinlich alle 6 Ulcus ventriculi/duodeni-Träger, 4 von 6 Colitis-Ulcerosa-Patienten und etwa 1/3 aller Dickdarmpolypenträger (13) durchdiagnostiziert bzw. polypektomiert worden, wobei der Aufwand bei den CA-Patienten bei DM 17.670,— und den anderen 23 Personen (durchschnittlich 4 Tage Klinik pro Fall gerechnet) bei DM 19.700,— liegen dürfte.

Ferner kann man annehmen, daß weitere 30 Patienten wegen gastrointestinaler Symptome ausschließlich ambulant unter-

sucht worden wären. Rechnet man pro Fall mit DM 150,--, hätten sich weitere DM 4.500,-- ergeben.

Addiert man diese 3 Summen, erhält man rund DM 42.000,--, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ohnehin im Verlauf der nächsten Monate angefallen wären.

Unter diesem Aspekt reduzieren sich unsere Gesamtkosten von rund DM 148.000,-- auf DM 106.000,--, also um etwa 30 %.

2. Es dürfte realistisch sein, bei den 12 neuentdeckten CA-Fällen ohne unsere Früherkennungsaktion mit einer durchschnittlichen Diagnose-Verzögerung von etwa 3 - 4 Monaten auszugehen, zumal 4 von ihnen noch keine größeren Beschwerden hatten.

Unterstellt man, daß nach diesem Zeitraum eines der 8 kurativen Kolorektal-Karzinome nur mehr palliativ behandelbar geworden wäre und das Magenfrüh-Karzinom sich in ein durchschnittlich ausgeprägtes Malignom verwandelt hätte, errechnen sich folgende Nutzeffekte der Früherkennung:

- Durch die Vermeidung eines einzigen nur noch palliativ behandelbaren Dickdarmkrebses ergibt sich ein volkswirtschaftlicher Gewinn von DM 46.000,-- (400 Arbeitstage = fast 2 Jahre, Berechnungsgrundlagen wie bei Kostenanalyse).
- Bei dem erst 54jährigen Patienten mit Magenfrüh-CA schlägt das in einem prognostisch sehr günstigen Stadium (5-Jahres-Überlebensquote ca. 95 %) entdeckte Malignom gegenüber einem durchschnittlich fortgeschrittenem Tumor (5-Jahre-Überlebensquote ca. 25 %) mit einem volkswirtschaftlichen Gewinn von ca. DM 146.000,-- zu Buche (ca. 1950 Arbeitstage), stets natürlich "statistisches" Schicksal vorausgesetzt.

Bereits ein erster Kosten-Nutzen-Vergleich zeigt, daß sogar bei ausschließlicher Berücksichtigung der Tumorfälle der Nutzeffekt von ca. DM 192.000,-- die echten Kosten in Höhe von DM 106.000,-- (bzw. die scheinbaren Gesamtkosten in Höhe von DM 148.000,--) bei weitem überschreitet.

3. Weitere plausible Annahmen wären, daß das invasive Gewebe der beiden fokal entarteten Polypen in der nächsten Zeit die Polypenstiele erreicht hätte. Statt der wenig belastenden

und preiswerten endoskopischen Polypektomie wäre dann die ungleich aufwendigere Laparatomie mit Segmentresektion o.ä. erforderlich geworden.

Auch wäre es angesichts der bekannten Entartungsneigung der adenomatösen Polypen nicht verwunderlich, wenn einer oder mehrere der 44 von uns entdeckten derartigen Polypen im Laufe der Zeit ebenfalls invasives Wachstum aufgenommen hätte, was vor allem für die 14 Läsionen über 20 mm gilt.

Eine genaue Nutzenberechnung dieser Diagnosen würde den Rahmen unserer Arbeit (und unsere Kompetenz) sprengen. Es ist jedoch anzunehmen, daß auch bei vorsichtigster Schätzung der Nutzeffekte die entstandenen Kosten wenigstens um den Faktor 2, wahrscheinlich aber um noch mehr, übertroffen werden.

5. DIE FRAGEBOGENAKTION UND IHRE ERGEBNISSE

5.1. Konzeption und Methoden

Die Dokumentation der Guajaktestergebnisse mit Teilnehmernummer, Alter, Geschlecht und Ausgabekollektiv wäre in unseren Ausgabelisten kaum möglich, zumindest aber exzessiv unübersichtlich geworden.

Aus arbeitsökonomischen Gründen war es nahegelegen, die deswegen notwendigen Dokumentationsblätter von den Probanden selbst mit Namen und Alter versehen zu lassen und den freien Raum zu einigen einfachen Fragen auszunützen.

Uns ging es dabei um drei Problembereiche:

- Erstens sollten Daten gewonnen werden, die Aufschluß über Auslesefreiheit respektive Selektionsfaktoren in unseren Teilnehmerkollektiven geben konnten. Zu diesem Zweck stellten wir Fragen über frühere und gegenwärtige Erkrankungen mit Schwerpunkt auf Magen-Darm-Leiden, ferner über Beteiligung und Zeitpunkt von vorausgegangenen Vorsorgeuntersuchungen oder spezielleren gastrointestinalen Diagnostikverfahren wie Kontrasteinlauf oder endoskopischen Untersuchungen.
- Zweitens sollte festgestellt werden, wieviele Probanden im Testzeitraum potentiell testverfälschende Medikamente wie Antikoagulantien oder Salicylate eingenommen hatten.
- Drittens sollten bei unseren Testteilnehmern Angaben über die Häufigkeit möglicher (Dickdarm-) Tumorsymptome, insbesondere über bisher beobachtetes Blut im Stuhl gesammelt werden. Daraus erhofften wir weitere Rückschlüsse auf eventuelle Selektionsfaktoren in unseren Kollektiven und zusätzlich die Möglichkeit, die Symptommhäufigkeit von Tumor- oder Adenomträgern mit derjenigen von durchschnittlich "gesunden" Probanden oder auch genau nachuntersuchten Patienten mit Bagatellerkrankungen vergleichen zu können.

Um von vorneherein falsche Erwartungen zu korrigieren: Auch Interesse und Aufgeschlossenheit für Sozialwissenschaften hatten es uns nicht ermöglicht, die methodischen Standards der professionellen empirischen Sozialforschung bei Konstruk-

Name: Meier Vorname: Wilhelm Alter: 55 Jahre
Nr. 4711/A

F R A G E B O G E N

Muster

Wir bitten Sie, diese Fragen sorgfältig zu beantworten (jeweils zutreffende Kästchen ankreuzen) und dem Briefumschlag beizulegen.

1. Sind bei Ihnen früher schon einmal Magen-Darm-Krankheiten festgestellt worden, insbesondere in den letzten beiden Jahren?

- Wenn ja, welche Krankheit(en)? Wann? Festgestellt von welchem Arzt bzw. von welcher Klinik? -Nein ☐ Ja ☒

(Bitte Druckschrift)..... Zwölffingerdarmgeschwür
..... 1968 städtische Krankenanstalten Fürth

2. Sind bei Ihnen andere ärztlich behandelte Krankheiten bekannt?

(Übliche Kinderkrankheiten und einfache grippale Infekte etc. nicht berücksichtigen) - Wenn ja, welche? Wann? -Nein ☒ Ja ☐

3. Haben Sie in den letzten zwei Tagen vor oder während dieses Tests ASPIRIN oder ähnliche Medikamente gegen Schmerzen oder Erkältungskrankheiten eingenommen?

- Wenn ja, genauer Name des Medikamentes, -Nein ☐ Ja ☒
Zahl der Tabletten pro Tag: Thomapyrin 3 Stück

4. Wird bei Ihnen zur Zeit eine gerinnungshemmende Therapie (Antikoagulantientherapie) mit MARCUMAR u.ä. durchgeführt? - Mir nicht bekannt/weiß nicht/nein ☒ Ja ☐

5. Haben Sie in den letzten 12 Monaten an Gewicht verloren?

-Nein, Gewicht blieb ungefähr gleich, ☐
-Ja, habe sogar zugenommen ☐

-Ja, meine Gewichtsabnahme betrug etwa 2 - 5 kg ☒
5-10 kg ☐
über 10 kg ☐

Abmagerungskur

(5b: Falls Gewichtsabnahme: Erfolgte sie durch Abmagerungskur, sportliche Betätigung, besonders harte Arbeit u.ä.?

-Ja: ☒ Nein, durch Appetitmangel, Nahrungsmittelunverträglichkeit, aus unklaren Gründen ☐).

6. Hat sich Ihre Leistungsfähigkeit in letzter Zeit auffällig vermindert ("Leistungsknick")? Fühlen Sie sich zunehmend abgeschlagen und krank? - Nein, nicht wesentlich beeinträchtigt ☒ Ja ☐

bzw. nur vorübergehend wegen einer Erkältung

7. Haben sich bei Ihnen im letzten Jahr Stuhlnunregelmäßigkeiten eingestellt (Durchfälle/Verstopfung/abwechselnd Durchfälle und Verstopfung)?

-Nein ☐ Ja ☒

8. Haben Sie im letzten Jahr BLUT im Stuhl entdeckt? -Nein ☐

(Auch Blutspuren!)

-Ja, jedoch vor mehr als 6 Monaten und nur einmal bei besonders hartem Stuhl ☒
-Ja, habe gelegentlich Blut (spuren) im Stuhl gesehen ☐
-Ja, häufig und/oder ziemlich viel Blut im Stuhl ☐

Bitte wenden!

- 2 -

9. Haben Sie im letzten Jahr einmal pechschwarzen, dünnen, lackartig glänzenden, auffallend scharf und übelriechenden Stuhl entleert (sog. Teerstuhl)? - Weiß nicht/Nein ☒

- Möglicherweise ja: Stuhl entsprach weitgehend dieser Beschreibung ☐

- Ja, Stuhl entsprach genau dieser Beschreibung ☐

10. Leiden Sie an Hämorrhoiden? - Weiß nicht/Nein ☐

- Ja, ich habe dies selbst festgestellt ☐

- Ja, Hämorrhoiden wurden vom Arzt festgestellt ☒

11. Wann wurde bei Ihnen zum letzten Mal After und Mastdarm mit dem Finger ausgetastet oder mit einem starren Rohr inspiiziert (Rektoskopie); (im Rahmen der kostenlosen Krebsvorsorgeuntersuchung oder anlässlich anderer ärztlicher Untersuchungen)?

- Bei mir wurde After und Mastdarm noch nie untersucht ☐

- Die letzte derartige Untersuchung war vor über 2 Jahren ☐

- Letzte Untersuchung war am Feb. Monat 74 Jahr ☒

(11b. Weitere Untersuchungen des Magen-Darmtrakts in den letzten zwei Jahren, bitte ungefähre Zeitpunkt und Ergebnis (z.B. "Juli 74 . Untersuchung des Enddarms mit einem starren Rohr (Rektoskopie) und Röntgen-Kontrastmitteleinlauf, beide ohne krankhaften Befund"):

..... Magen - Röntgen III/1968 in Fürth,
..... städt. Krankenanstalt)

12. Haben sich bei Ihnen im letzten Jahr Schmerzzustände oder (stärkeres) Druckgefühl im Unterleib oder Afterbereich eingestellt?

- Nein/nur geringfügige Beschwerden ☒

- Stärkere Beschwerden ☐

- Starke Beschwerden ☐

Falls Beschwerden, bitte nachfolgend zutreffendes unterstreichen:

- Schmerzen waren in der Regel:

- örtlich begrenzt: Im Unterbauch rechts-Mitte-links/After/Mastdarm

Im Oberbauch rechts-Mitte-links

In Nierenregion rechts-links/in Rückenmitte

- örtlich schlecht festlegbar: gesamter Bauchraum/eher: oben-unten

13. Haben Sie im letzten Jahr Blut im Urin/oder eine intensive Rotfärbung im Urin festgestellt? - Nein ☒ Ja ☐ am (Zeit)

Wichtiger Hinweis: Eine Benachrichtigung über das Testergebnis und die Auswertung dieses Fragebogens erfolgt nur bei krankheitsverdächtigen Ergebnissen!

(Raum für weitere gesundheitliche Beschwerden:)

tion und Auswertung von Fragebögen einzuhalten. Eigentlich erforderliche Pilotstudien über die einzelnen Fragebatterien und die statistische Absicherung von Validität, Reliabilität, Test-Retestreliabilität usw. jeder einzelnen Frage waren nicht vorausgegangen, von Feinheiten wie Berücksichtigung von Platzierungs- und Halo-Effekten und dgl. ganz zu schweigen. Dennoch hoffen wir, durch folgende Prinzipien bei der Fragebogenkonstruktion wenigstens gröbere Fehler vermieden zu haben:

1. Der Umfang wurde auf 13 Fragen (2 Seiten) beschränkt. Gemäß den Handbüchern der empirischen Sozialforschung (178/105) lag man damit sicher unterhalb der Schwelle, an der Geduld und Vigilanz von Befragten nachzulassen pflegen; gleichzeitig konnte man für unsere Zwecke ausreichend viele Fragen stellen und genügend Redundanz für Kontrollzwecke einbauen. (Ein Muster des Fragebogens ist mit typischen Antworten auf Seite 54 abgedruckt).

2. Die eindeutige Verständlichkeit, insbesondere auch für ältere Personen und solche aus sozial niedrigen Schichten, wurde durch mehrere Fragebogenvarianten auf einer III.-Klasse-Station der Klinik solange erprobt, bis die schriftlichen Antworten mit einer anschließenden Anamnese in etwa identisch ausfielen. Da fast alle Fragen einfache Lebensvorgänge und Beobachtungen zum Gegenstand hatten und tabuisierte oder angstbesetzte Bereiche wie Sexualität oder Krebs- und Todesfurcht nicht angesprochen waren, bot dieser Schritt keine besonderen Schwierigkeiten.

Die in der Fragebogenforschung gefürchteten semantischen Probleme ("häufig" ist für den einen 30 %, für andere wiederum 80 % eines beliebigen Wertes) wurden durch relativ präzise, häufig semiquantitative Antwortskalen möglichst weitgehend eingeschränkt (Beispiel: Gewichtsverluste zwischen 2 - 5 kg, 5 - 10 kg usw.).

3. In unseren Vorversuchen hatten sich aus mehreren Gründen die halboffenen Fragen am zweckmäßigsten erwiesen:
- "Ankreuzfehler" waren i.d.R. sofort als solche zu erkennen, wenn man die zugehörigen Stichpunkte gelesen hatte. Auch wo statt angekreuzt nur unterstrichen worden war, blieb die Antwort verwertbar.

Tabelle 6 Die Beantwortungs- und Verwertbarkeitsquoten aller Fragen

Frage Nummer (Thema der Frage)	widersprüchlich beantwortet		nicht beantwortet		insgesamt nicht ver- wertbar	
	n	%	n	%	n	%
1. (Magen-Darm-Krankheiten)	4	0,08	50	1,00	54	1,09
2. (Weitere Erkrankungen)	2	0,04	189	3,77	191	3,87
3. (Salicylat-Einnahme)	4	0,08	118	2,35	122	2,47
4. (Marcumar ^R -Einnahme)	2	0,04	83	1,65	85	1,72
5. (Gewichtsverluste)	12	0,24	57	1,14	69	1,40
6. (Leistungsabfall)	8	0,15	354	7,06	362	7,33
7. (Stuhlgewohnheitsänder- ung)	6	0,12	185	3,69	191	3,87
8. (Blut im Stuhl)	73	1,46	119	2,37	192	3,87
9. (Teerstuhl)	31	0,62	115	2,29	146	2,96
10. (Hämorrhoiden)	57	1,14	192	3,83	249	5,04
11. (Rektal-digitale Vor- untersuchung)	15	0,30	81	1,61	96	1,94
12. (Abdominelle Beschwer- den)	21	0,42	232	4,63	253	5,12
13. (Urinverfärbung durch Blut)	7	0,14	115	2,29	122	2,47
Durchschnittswerte		0,37		2,89		3,32

58

Nummer	AmB=1/S=2	Sex	Alter	Haemocc	Fragebogen
1 2 3 4 4 7 1 1	5 1	6 1	7 8 5 5	9 neg=1 ++=2 +++3 1	10 1-ausgefüllt 2-nicht eingesandt 8=technisch falsch/9-nicht eingesandt

GI-Anamnese: 11 2 1=neg. 12 13 14 3 8 2 15 16 17 (siehe Schlüssel)

Sonst. Krankheit: 18 1 1=neg. 19 1=leicht 2=ja → 2=mittler 3=schwer 4=Malignom 14/17 Bewertung: 1=geringer/fraglicher Krank- 2=seeller - heitswert 3=schwere Krankheit

Salicylate: 20 1 1=nein 2=ja/3=hohe Dosis

Mareumar: 21 1 1=nein 2=ja 3=möglicherweise ja, Plausibilität jedoch nicht überprüfbar

Gewichtsverlust: 22 2 1=nein 2=2-5kg/3=5-10kg/ 23 2 aus unklaren Gründen = 1 4=über 10kg/5=?kg Abmagerungskur = 2

Leistungsknick: 24 1 1=nein 2=ja

Stuhlundregel- mäßigkeiten: 25 2 1=nein 2=ja

Blut im Stuhl: 26 2 1=nein 2=selten/3=gelegentlich/4=häufig/5=alles angekreuzt

S. 2 Teerstuhl 27 1 1=nein 2=möglich/ 3=wahrscheinlich

Hämorrhoiden 28 3 1=nein 2=selbst festgestellt/ 3=vom Arzt festgestellt

Rectal-digit. Untersuchung 29 2 1=nie 30 31 1 2 Monaten (99=keine Angabe)

Weitere GI- Untersuchungen 32 2 1=keine 1.U. 33 1 vor 34 35 1 Mon. 1=MDP >=5 >=7 } =8 2=ja 2.U. 36 1 37 38 1 Mon. 2=KE >=6 3=Rec. >=6 4=Col

Schmerzen 39 2 1=keine/leicht=2 1.Lokal. 40 41 0 1 2.Lokal. 42 43

Unterbauch, diffus=2	O' Bauch, diffus=6	Rücken, diff.=10	After/mast. = 1
" rechts=3	" rechts=7	Niere re =11	gesamter Bauch= 14
" Mitte =4	" Mitte =8	Rück.Mitte =12	Keine Angabe = 99
" links =5	" links=9	Niere li =13	

Urinverfärbung 44 1 1=nein 2=ja

(HaemoeResult-Studie/Fragebogendokumentation/ Standardisierung)

- Die "Beleglogik" konnte nicht nur formal, sondern vielfach auch inhaltlich überprüft werden: Eine bejahende Antwort auf Marcumar^R-Therapie (Frage 4) wurde durch Frage 2 nach allgemeinen ärztlich behandelten Krankheiten auf Plausibilität überprüft, z.B. durch Antworten wie "Herzinfarkt vor 1 Jahr". Nicht überprüfbare zweifelhafte Angaben konnten in diesem Fall getrennt ausgewertet werden.

- Fragen nach eingenommenen Medikamenten sind für medizinische Laien erfahrungsgemäß schwierig: sogar in sehr ausführlichen Anamnesen bekommt man häufig nur heraus, daß es gestern "zwei rote und eine dicke gelbe Tablette" gewesen sein sollen. Der halboffene Fragemodus ermöglichte es bei Frage 3 (Salicylateinnahme) anhand der zu nennenden Tablettenzahl und des Handelsnamens der Präparate, den die Probanden ja zuhause nachsehen konnten, Salicylateinnahme und -dosis mit Hilfe der "Roten Liste" für die zahlreichen salicylathaltigen Mischpräparate zu rekonstruieren.

- Schließlich ermuntert die halboffene Form von Fragen die Teilnehmer allgemein zu Zusätzen und Anmerkungen, die Mängel in der Fragestellung besser erkennen und unter Umständen bei der Auswertung noch korrigieren lassen.

Die Bevorzugung dieser Frageform bei Pilotstudien ist nicht zuletzt auf diese partielle Selbstkontrolleigenschaft neben der im Vergleich zu geschlossenen Fragen höheren Sensibilität zurückzuführen.

4. Die Anordnung der Fragen erfolgte mehr nach psychologischen als nach logischen Kriterien: So wurde die wahrscheinlich am meisten Emotionen auslösendste Frage nach Schmerzzuständen bewußt sehr weit hinten plazierte, wo man mit einer gewissen Beruhigung der Probanden durch die nüchternen und wenig angst-erregenden Vorfragen rechnen konnte, was realistische und nicht übertriebene Schmerzangaben begünstigen sollte.

Im Zeitalter der oft kritisierten Anonymität, unpersönlicher Massenabfertigung und gewisser Mitleidlosigkeit von medizinischen Großbetrieben war es nicht das unwichtigste Ziel des Fragebogens, unseren Probanden das Gefühl zu geben, daß man

sich nicht ausschließlich für die objektive chemische Zusammensetzung ihrer Körperprodukte interessierte, sondern ihren individuellen, subjektiven Beschwerden gleiche Beachtung schenkte.

5.2. Rücklaufquoten und Auswertungsmodus der Fragebögen

98,5 % aller Testteilnehmer ($n = 4939$) hatten die Fragebögen zurückgegeben, 77 Probanden hatten dies unterlassen (43 Männer und 34 Frauen). Aufschlußreicher als die pauschale Rücksendequote sind die Detailergebnisse (siehe auch Tab. 6 und 7): 96,7 % aller Einzelantworten waren verwertbar gewesen, der Rest war entweder nicht (2,9 %) oder so widersprüchlich (0,4 %) beantwortet worden, daß der Sinn nicht mehr eindeutig erschlossen werden konnte.

Nur 30 Teilnehmer (0,6 %) hatten Fragebögen geliefert, bei denen mehr als die Hälfte aller Antworten fehlte und nur 86 (1,7 %) solche mit 4 - 6 nicht ausgefüllten Fragen oder unverwertbaren Antworten.

Rund 90 % aller Teilnehmer hatten dagegen Fragebögen mit voller (72,1 %) oder noch guter Verwertbarkeit (= mit einer nicht auswertbaren Antwort: 18,6 %) eingesandt, bei weiteren 6,8 % kann man bei 2 - 3 unverwertbaren Antworten noch von annehmbaren Resultaten sprechen.

Bereits eine erste Sichtung hatte erwiesen, daß die überwältigende Zahl unserer Probanden mit Geduld, Sorgfalt, zahllosen Randbemerkungen und mitunter sogar angehefteten Zusatzblättern es uns so leicht wie möglich machen wollten.

Die dadurch entstandene Fülle von Informationen hatte eine Auswertung von Hand mit Strichlisten o.ä. unmöglich gemacht. Es wurde daher nach einer Vorsichtung von ca. 500 Fragebögen ein EDV-gerechter Auswertebogen konzipiert, in dem in Zahlen codiert persönliche Daten, Testergebnisse und alle wichtigeren Fragebogenantworten festgehalten werden konnten (Muster ist auf S. 58 abgedruckt).

Die Ergebnisse konnten dann auf handelsübliche Maschinenlochkarten übertragen werden. Bei normalen Probanden mußten 44 Zeilen belegt werden; die Daten von guajakpositiven Patienten

Tabelle 7 Fragebogenverwertbarkeit nach Altersgruppen bei Männern und Frauen

Altersgruppen Geschlecht(m/w)		Alle Ant- worten ver- wertbar	1 Antwort nicht ver- wertbar	2-3 Ant- worten un- verwertbar	4-6 Ant- worten un- verwertbar	7 und mehr Ant- worten un- verwertbar
bis 44	m %	76,5	18,2	4,5	0,4	0,3
	w %	65,0	24,2	6,9	3,3	0,6
45 - 49	m %	79,9	15,2	4,0	0,6	0,3
	w %	68,7	22,2	6,4	2,2	0,6
50 - 54	m %	79,2	15,7	4,3	0,6	0,2
	w %	69,1	19,7	8,3	2,4	0,5
55 - 59	m %	76,5	14,8	7,3	0,8	0,2
	w %	68,5	18,3	8,6	3,9	0,8
60 - 64	m %	69,0	20,3	8,7	1,5	0,5
	w %	64,0	21,1	9,7	2,8	2,4
65 - 69	m %	69,0	19,8	10,2	1,0	-
	w %	62,3	19,8	12,3	2,5	3,1
über 70	m %	65,1	23,8	6,3	4,8	-
	w %	58,5	21,8	13,4	5,6	-
Summe	m %	75,8	17,2	5,7	0,9	0,3
	w %	66,1	21,3	8,7	3,0	1,1
Summe m + w %		72,1	18,6	6,8	1,7	0,6
Zahlen	m n	2292	521	172	28	9
	w n	1667	405	166	58	21
m + w n		3559	926	338	86	30

beanspruchten inklusive der Dokumentation der Nachuntersuchung 160 Zeilen, also 2 Lochkarten.

Die umfangreichen Auszähl-, Rubrizierungs- und Auswertungsarbeiten wurden dann im Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Die maschinell nach Alter und Geschlecht aufgelisteten Verwertbarkeitsquoten (siehe Tabelle 7 ff) ermöglichen weitere Beobachtungen:

1. Geschlechtsabhängigkeit:

Männer kommen in allen Altersgruppen mit Fragebögen deutlich besser zurecht als Frauen; (einzige Ausnahme: jenseits von 70 Jahren). Sie lieferten in 93 % voll oder sehr gut verwertbare und nur in 1,2 % mäßig oder schlecht beantwortete Fragebögen; die entsprechenden Werte von Frauen lauten 87,4 % bzw. 4,1 %.

2. Altersabhängigkeit:

Die Zahl von gut ausgefüllten Fragebögen nimmt jenseits von 55 Jahren bei beiden Geschlechtern kontinuierlich ab. Dieser Rückgang fällt aber weit weniger stark aus als befürchtet: Noch 79,6 % der über 70jährigen (!) Senioren waren imstande, den Fragebogen mit maximal einer unverwertbaren Antwort auszufüllen, das sind nur 13 % weniger als bei den Personen bis zu 49 Jahren (92,7 %).

Die Tabelle 6 soll Fehlerschwerpunkte bei den einzelnen Fragen transparent machen:

Frage 1 (frühere Magen-Darm-Krankheiten) wurde nur in 1,1 % insuffizient beantwortet, während die Frage nach Leistungsabfall (Nr. 6) und abdominellen Beschwerden (Nr. 12) rund doppelt so häufig wie im Schnitt (3,3 %) Schwierigkeiten bereitet hatte. Die Interpretation ist vieldeutig: Es können unvorteilhafte (unverständliche, zweideutige) Formulierungen gewesen sein, es können negative Assoziationen zu Ekel und Scham (Fragen nach Stuhlgang, Hämorrhoiden) oder Angst (Schmerzen) beteiligt gewesen sein, bei Alternativfragen wie der nach Leistungsabfall mögen einige unsicher in ihrer Entscheidung gewesen sein u.a.m.

5.3. Die Antworten

5.3.1. Fragen mit Schwerpunkt auf Prüfung der Repräsentanz (Frage 1, 2, 10 und 11)

Frage 1 nach früheren oder gegenwärtigen Magen-Darm-Krankheiten sollte erste Hinweise auf Repräsentanz unserer Testteilnehmer liefern und eventuell gerade in ärztlicher Behandlung befindliche Patienten als solche kennzeichnen.

Den Hämorrhoiden als wohl häufigster Darmerkrankung wurde eine eigene Frage (10) gewidmet, da sie in der Literatur oft als Störfaktor bei der Suche nach okkultem Blut aus höheren Darmregionen diskutiert wurden. (Aus Gründen einer übersichtlichen Darstellung sollen diese Antworten gleich hier mitabgehandelt werden).

Die Resultate von Frage 1 und 10 können den Tabellen 8, 9 und 10 entnommen werden. Bei der Auswertung wurden die Magen-Darm-Krankheiten als leicht, ernsthaft oder schwere Erkrankungen bewertet und parallel mit ca. 80 Ziffern codiert als Diagnosen festgehalten, wobei jeweils zwei Nennungen möglich waren (siehe Dokumentationsblatt S.58).

Dickdarmkrebs in der Vorgeschichte wurde von 6 Probanden genannt, Magenkrebs einmal (Guajaktest jeweils negativ). "Darmpolypen" - teilweise operiert - hatten 50 genannt; der einzige im Test positive dieser Gruppe hatte ein Karzinom. Auffällig war, daß 4 von 6 mit Angabe "Colitis ulcerosa" sich in der guajakpositiven Gruppe wiederfanden (Diagnose 2 x bestätigt).

Relativ viele Patienten waren schon einmal am Darm operiert worden: 53 (ohne Appendektomie, proktologische Eingriffe und die schon genannten CA- und Polypenfälle). Leider hatten viele keine näheren Angaben gemacht; soweit solche vorlagen (5 x "Perforation", 3 x "Tumor", 3 x Anus praeter, 1 x Hemicolectomie, 9 x Ileus), lassen diese auf eine wesentlich höhere Zahl von Karzinomen schließen als direkt angegeben.

Die hohe Zahl von Magen-OPs (86 = 1,8 %) bietet keine Überraschung.

In einer repräsentativen Vorsorgestudie aus Baden-Württemberg (4) hatte in vergleichbaren Altersgruppen (40 - 60 J.)

Tabelle 8 Antworten auf die Frage 1
Bisherige Magen-Darm-Krankheiten - Teil I

		Summe	Männer	Frauen	Guaajak- posi- tive	Karzinom- träger	Polypen- träger
Magen-Darm-Krank- heiten angegeben	n %	1460 29,9	922 31,6	538 27,1	54 40,0	5 41,6	18 47,4
davon zusätzlich mit 2. Krankheit	n %	318 6,5	206 7,0	112 5,6	19 14,1	2 16,7	5 13,2
1. Krankheit:	n	924	549	375	41	3	13
-leicht	%	18,5	18,8	18,9	30,4	25	24,2
-ernsthaft	n	495	348	147	17	1	5
	%	10,1	11,9	7,4	12,6	8,3	13,5
-schwer	n	44	28	16	7	2	-
	%	0,9	1,0	0,8	5,2	16,7	-
Summe ernst- haft + schwer	n	539	376	163	24	3	5
	%	11,0	12,9	8,2	17,7	25	13,2
2. Krankheit:	n	212	134	78	14	1	4
-leicht	%	4,3	4,6	3,9	10,4	8,3	10,5
-ernsthaft	n	100	70	30	4	1	1
	%	2,0	2,4	1,5	3,0	8,3	2,6
-schwer	n	6	2	4	1	-	-
	%	0,1	0,1	0,2	0,7	-	-
Summe ernst- haft + schwer	n	106	72	34	5	1	1
	%	2,2	2,5	1,7	3,7	8,3	2,6

Anmerkung: Alle % - Angaben beziehen sich nur auf verwertbare Fragen.

Tabelle 9

zu Frage 1

Teil II: Ausgewählte Teilnehmer-Angaben

Angaben der Testteilnehmer	Summe	Männer	Frauen	Guaajak- posi- tive	Karzinom- träger	Polypen- träger
Summe <u>Darmerkrank-</u> <u>ungen, davon</u>	572	336	236	45	2	8
- "Darmkrebs", "Rek- tumkrebs"	6	2	4	-	-	-
- "Darmpolypen" "Rektumpolypen"	40	24	16	1	1	-
- "Darmpolypen", je- doch Z.n.OP	10	6	4	-	-	-
- Z.n.Darm - OP (ohne Appendekt.)	53	19	34	13	1	-
- "Colitis ulcerosa"	6	5	1	4	-	-
- "Fissur", "Abszeß" u.a.proktologische Leiden	277	171	106	19	1	5
Summe <u>Magenerkrank-</u> <u>ungen, davon</u>	1041	685	356	32	1	12
- Z.n.Magen-OP	86	73	13	5	1	2
- "Magenkrebs"	1	-	1	-	-	-
- "Magenulcus"	166	117	49	2	-	1
- "Zwölffingerdarm- geschwür"	215	159	56	4	-	2
- "Gastritis"	426	256	170	14	1	4

Tabelle 10 Antworten auf die Frage 10
Vermeintliche/diagnostizierte Hämorrhoiden

10. Leiden Sie an Hämorrhoiden? Weiß nicht/Nein ☐

- Ja, ich habe dies selbst festgestellt ☐

- Ja, Hämorrhoiden wurden vom Arzt festgestellt ☐

	Hämorrhoiden bisher <u>nicht</u> festgestellt	Hämorrh. <u>fraglich</u>	Hämorrh. vom Arzt festgestellt	nicht beant- wortet/nicht verwertbar
Summe aller n	2602	857	1231	249
Probanden %	52,7	17,6	24,9	5,0
% der verwert- baren Antworten	55,5	18,3	26,3	
Männer %	56,2	15,5	24,5	3,8
Frauen %	47,1	20,3	25,6	7,0
Ambulanz %	49,7	17,2	27,6	5,4
Großbetrieb %	55,6	17,5	22,3	4,7
Guaajakpositiv.%	35,3	15,4	45,6	3,7
Karzinom-Pat. %	75,0	-	16,7	8,3
n	9	-	2	1

Tabelle Hämorrhoiden nach Alter

Altersgruppe	Vom Arzt diagnostizierte Hämorrhoiden		Fragliche (selbst festgestellte) Hämorrh.	
	Männer %	Frauen %	Männer %	Frauen %
bis 44	17,1	23,6	19,3	21,5
45 - 49	25,0	23,6	14,7	21,1
50 - 55	25,2	23,5	15,4	23,5
55 - 59	31,1	29,2	16,3	20,3
60 - 64	25,1	33,9	13,3	17,0
65 - 69	30,0	24,7	11,2	20,4
70 und älter	27,8	18,3	12,7	14,1

27 - 30 % der Männer und 16 - 19 % der Frauen positive Anamnesen über gastrointestinale Erkrankungen vermerkt.

Die Antwortquoten unserer Probanden liegen mit 31,6 % für Männer bzw. 27,1 % für Frauen gering bzw. spürbar höher, wobei die Geschlechtsrelationen bei Berücksichtigung der "ernsthaften" und "schweren" Erkrankungen gut reproduzierbar waren (12,9 bzw. 8,2 %).

Frage 10: Wie Tabelle 10 zeigt, hatte jeder vierte Mann und gleich viele Frauen angegeben, daß bei ihnen ein Arzt Hämorrhoiden festgestellt hätte (26,3 %). Daneben ist dieses Leiden offensichtlich eine sehr beliebte Selbstdiagnose (18,3 %), wobei Frauen in allen Altersgruppen höhere Werte erreichen.

Bei Guajakpositiven waren fast doppelt so viele ärztlich diagnostizierte Hämorrhoiden angekreuzt (rund 46 %) wie sonst, was mit dem Ergebnis unserer Nachuntersuchung (72 % Hämorrhoidenträger) grob übereinstimmt und jedenfalls eine gewisse Bedeutung dieser Erkrankung für positive Testergebnisse bestätigen dürfte.

Frage 2: Nach allgemeinen Erkrankungen war vornehmlich als Plausibilitätskontrolle für Angaben über Antikoagulantientherapie (siehe Frage 4) eingebaut worden.

Im Hinblick auf Repräsentanzprüfung fällt die hohe Zahl von 40 als Vorerkrankungen mitgeteilten Karzinomen auf (darunter sehr vielen gynäkologischen Tumoren; Einzelheiten siehe Tabelle 11). Zusammen mit den 7 genannten Magen-Darm-Karzinomen ergibt sich, daß mindestens jeder 100ste Proband einen bösartigen Tumor in der Anamnese kannte. Wegen der wahrscheinlich erheblichen Dunkelziffer durch nicht voll aufgeklärte Patienten dürfte die wirkliche Zahl gut 50 - 100 % höher anzusetzen sein.

Auch ohne viele "harte Daten" dürften die Antworten auf Frage 1, 2 und 10 ausreichen, die Repräsentanz unserer Teilnehmerkollektive in Zweifel zu ziehen: Unsere Probanden waren mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger schwer krank als gleichaltrige Durchschnittspersonen.

Tabelle 11 Antworten auf die Frage 2
Sonstige Krankheiten

		Alle Teil- nehmer	Männer	Frauen	Gujak- posi- tive	Karzinom- träger	Polypen- träger
Nennung weiterer Krankheiten	n %	2148 45,2	1245 42,5	903 49,5	64 50,8	5 50,0	21 56,8
davon - leichte	n %	1055 22,2	632 21,6	433 23,8	25 19,8	2 20,0	8 21,6
- ernst- hafte	n %	928 15,5	520 17,7	408 22,5	28 22,5	1 10,0	10 27,0
- schwere	n %	119 2,5	81 2,8	38 2,1	9 7,1	2 20,0	3 8,1
- Karzinome	n %	40 0,8	7 0,2	33 1,8	2 1,6	- -	- -
- Summe schwer + CA	n %	159 3,3	88 3,0	71 3,9	11 8,7	2 20,0	3 8,3

Anmerkung: Alle % - Angaben beziehen sich nur auf verwertbare Antworten.

Tabelle 12 Antworten auf Frage 11: Frühere rektal - digitale (Vorsorge-) Untersuchungen

		Rektal- digital bisher Untersuchte	in den letzten drei Monaten	im letzten Jahr	vor ein bis zwei Jahren	vor mehr als 2 Jahren	bisher <u>nie</u> untersucht
Alle Probanden	n %	3237 66,8	701 14,5	1949 40,2	450 9,3	835 17,3	1606 33,2
Männer	n %	1963 65,7	406 13,6	1086 36,3	296 9,9	580 19,4	1025 34,3
Frauen	n %	1274 68,7	295 15,9	863 46,5	154 8,3	256 13,8	581 31,3
Guajak- positive	n %	100 74,1	16 11,9	52 38,5	20 14,8	28 20,7	35 25,9
Karzinom- träger	n %	8 67	1 8	5 42	2 17	1 8	4 33

Anmerkung: Nicht verwertbar waren 96 Antworten (1,9%). Alle Prozentangaben beziehen sich ausschließlich auf verwertbare Antworten.

FRÜHERE REKTAL-DIGITALE UNTERSUCHUNGEN NACH ALTER (in Prozent)

Altersgruppe	alle früheren Untersuchungen		Untersuchungen im letzten Jahr	
	Männer %	Frauen %	Männer %	Frauen %
bis 44	36,9	68,6	16,6	50,5
45 - 49	63,3	70,4	35,2	51,0
50 - 54	74,0	66,9	39,4	50,9
55 - 59	77,3	68,9	47,9	42,8
60 - 64	72,5	66,4	40,7	39,4
65 - 69	78,2	64,2	52,3	38,3
über 70	78,6	48,6	46,0	24,6

Anmerkung: Wegen nur minimaler Abweichungen wurde in diesem Fall darauf verzichtet, bei den Prozentangaben ausschließlich von den verwertbaren Antworten auszugehen.

Frage 11: Nach bisherigen Vor(sorge)untersuchungen zielte gleichfalls auf mögliche Selektionsfaktoren und wird deswegen vorgezogen:

Wir hatten uns in zwei Teilfragen nach Teilnahme und Zeitpunkt der letzten rektal-digitalen Untersuchung ("reine" Vorsorgeuntersuchungen schienen nicht gut abgrenzbar) sowie nach durchgeführten intensiveren gastrointestinalen Diagnostikverfahren erkundigt (Einzelergebnisse siehe Tabelle 12 - 15).

66,8 % aller Probanden waren bereits einmal rektal-digital untersucht worden, wobei fast immer der ungefähre Zeitpunkt mit angegeben worden war (ca. zu 85 %), was für die Glaubwürdigkeit dieser Angaben spricht.

Besonders aussagekräftig sind die für das letzte Jahr (Februar 74 - Januar 75) eruierten Teilnahmeraten, die sich bei Männern auf 36,3 und bei Frauen auf 46,5 % beliefen. Für den praktisch gleichen Zeitraum steht nämlich eine Reihe von Vergleichszahlen zur Verfügung: 1974 hatten sich in Bayern nur 7,3 % der teilnahmeberechtigten Männer an den Vorsorgeuntersuchungen beteiligt.⁺⁾

Unsere bei den Männern rund fünfmal so hohe Zahl läßt zwei Hypothesen zu:

Entweder müssen in unserem Kollektiv weit überproportional viele Probanden wegen Beschwerden oder Krankheiten beim Arzt gewesen sein oder es müssen in unserem Sample selektiv diejenigen "vorsorgebewußten" Personen angereichert sein, die ohnehin regelmäßig zu den angebotenen kostenlosen Untersuchungen gehen.

Eine genauere Sichtung unseres Zahlenmaterials spricht eher für ein Überwiegen des zweiten Erklärungsansatzes:

1. Mit Eintritt in das teilnahmeberechtigte Alter ab 45 erhöhen sich bei den Männern sprunghaft die Zahlen für die letztjährigen Untersuchungen von 16,6 auf 35,2 %, während sie bei den gleichaltrigen Frauen unverändert bleiben (bei den bis 44jährigen 50,5 %, bei den 45 - 49jährigen 51,0 %).

⁺⁾ Bayer. Sozialministerium, zitiert nach einer Pressemeldung vom 30.10.75 in den "Nürnberger Nachrichten".

Tabelle 13 Zeitpunkt der letzten rektal -
digitalen bzw. anderen Untersuchungen

Zeitabschnitt vor	Kalenderjahr, - monat	Rektal- digitale Untersuchung	MDP/Rekto- skopie/Kolo- skopie/CKE (1.Nennung)	2.Nennung (= zu einem 2. Zeitpunkt)
1 Monat	Jan. 75	268	31	2
2 "	Dez. 74	203	26	3
3 "	Nov. 74	230	32	5
4 "	Okt. 74	199	22	-
5 "	Sept.74	129	22	2
6 "	Aug. 74	115	19	1
7 "	Juli 74	122	16	1
8 "	Juni 74	126	26	-
9 "	Mai 74	143	21	1
10 "	April74	96	19	1
11 "	März 74	116	27	2
12 "	Febr.74	103	25	2
"letztes Jahr"		99	26	1
letztes Jahr insgesamt	ab Febr.74	1949	312	19
vorletztes Jahr insgesamt	Febr.73 bis Jan. 74	450	200	12
3 - 9 Jahre	1966 - I.73	259	124	17
10 Jahre und mehr	bis 1965	57	10	1
2 und mehr Jah- re insgesamt (inkl.ungenaue Angaben)	bis Jan.73	832	142	19
Sonstige		6	30	3
Summe		3237	684	53

Tabelle 14 Frühere gastrointestinale
Untersuchungen (ohne rektal-digitale U.)

		1. Nennung Summe aller Probanden	Männer	Frauen	Guaajak- positive Probanden	Karzinom- träger	Zweit- nennung - alle Probanden
Untersuchte	n	684	420	264	33	5	53
insgesamt	%	13,8	13,9	13,8	24,3	41,7	1,1
- davon:							
MDP	n	249	147	102	9	2	13
	%	5,0	4,9	5,3	6,6	16,7	0,3
Kontrast- einlauf	n	247	130	117	14	2	13
	%	5,0	4,3	6,1	10,3	16,7	0,3
Rektoskopie	n	262	161	101	16	1	18
	%	5,3	5,3	5,3	11,8	8,3	0,5
Koloskopie	n	6	2	4	-	-	-
	%	0,1	0,06	0,2			
ungenau Angaben	n	75	58	17	1	-	
	%	1,5	1,9	0,9	0,7		
Keine Unter- suchungen	n	4255	2602	1653	103	7	
	%	86,2	86,1	86,2	75,7	58,3	

Frühere gastrointestinale Untersuchungen nach Altersgruppen
(nur erste Nennung berücksichtigt)

Altersgruppen	Summe		Männer		Frauen	
	%	n	%	n	%	n
bis 44	10,5	102	10,6	68	10,3	34
45 - 49	12,4	128	13,1	88	11,1	40
50 - 54	12,9	129	13,5	84	12,0	45
55 - 59	15,5	95	15,1	54	16,0	41
60 - 64	15,3	106	14,4	58	16,6	48
65 - 69	23,1	83	26,4	52	19,1	31
70 -	15,3	41	12,5	16	17,6	25

Derartige Unterschiede können von einer Morbiditätshypothese nicht erklärt werden, da ja Männer Ende 40 nicht plötzlich doppelt so oft krank werden wie fünf Jahre vorher.

Diese Zahlenrelationen belegen gleichzeitig, daß hinter den Angaben über im letzten Jahr durchgeführte rektal-digitale Untersuchungen überwiegend Vorsorgeuntersuchungen stehen dürften.

2. Die bei den jüngeren Frauen sehr hohen Quoten sinken jenseits von etwa 55 Jahren kontinuierlich ab. Diese Beobachtung deckt sich mit den Trends der Statistiken über die Teilnahme an Krebsvorsorgeuntersuchungen (52). Krankheitsbedingte Untersuchungsraten hätten dagegen mit zunehmendem Alter ansteigen müssen.
3. Obwohl Frauen in Frage 1 weniger oft Magen-Darm-Krankheiten angegeben hatten als Männer, vor allem weniger "ernsthafte" (8,2 % gegenüber 12,9 %), haben sie deutlich höhere Beteiligungsquoten; auch dieses Ergebnis reproduziert Relationen, die den Krebsvorsorgestatistikern seit langem geläufig sind.
4. Gleichfalls im Einklang mit dieser Statistik (69) steht unsere Beobachtung einer maximalen Untersuchungsfrequenz im 4. Quartal (rund doppelt so viele Nennungen wie sonst), während die mit tatsächlichen Erkrankungen korrelierenden Angaben über endoskopische - und Röntgenuntersuchungen ziemlich gleichmäßig über das Jahr verteilt sind (siehe Tabelle 13).

Die Ergebnisse der zweiten Teilfrage nach über digitale Ausstattung hinausgehenden Untersuchungen können den Tabellen 13 und 14 entnommen werden. Da diese Frage offen gestellt war, können die Resultate stärker wie sonst nach unten streuen; dies gilt besonders für Angaben über Rektoskopien, die wegen einer etwas ungeschickten Formulierung wahrscheinlich mehrfach bei rektal-digitalen Untersuchungen eingetragen worden waren.

Genau gleichviele Männer (13,9 %) wie Frauen (13,8 %) hatten derartige intensive Diagnostik im Fragebogen eingetragen.

TABELLE 15 Antworten auf die Fragen 3 und 4
Salicylat - Einnahme / Antikoagulantientherapie

		Salicylateinnahme von mindestens 0,5 g, soweit durch Handelsnamen u. Dosis genau rekonstruierbar			Weitere Angaben über Einnahme von Medikamenten (nur Indikation genannt oder Salicylatdosis unter 0,5 g)		
		Summe	0,5-0,9g	über 1 g	Indikation: Grippe/ Fieber	Schmerzen	Summe Med.- einnehmend. Probanden
Alle	n	120	94	26	(29)	(22)	(161)
Probanden	%	2,5	2,0	0,5	4,8	3,5	26,8
Guajak-	n	5	3	2	9	10	41
Positive	%	3,7	2,2	1,5	6,6	7,4	30,1
Männer	%	2,3	1,7	0,5	4,7	3,0	26,0
Frauen	%	2,9	2,4	0,4	5,0	4,3	31,0
bis 49 Jahre	% männl.	2,1			5,0	3,0	18,0
	% weibl.	3,7			8,0	3,0	28,0
50 - 59 Jahre	m	2,8			7,0	3,0	29,0
	(%) w	2,4			3,0	2,0	26,0
über 60 Jahre	m	1,8			2,0	3,0	28,0
	(%) w	2,3			4,0	8,0	39,0

Anmerkung: Bei den rechten drei Spalten stammen alle Zahlenangaben einer gesonderten Handauszählung von 600 Probanden (je 100 Männer und Frauen bis 49, 50-59 und über 60 Jahre), die Guajakpositiven wurden dagegen voll ausgezählt; wegen der in beiden Fällen schmalen Zahlenbasis müssen Prozentwerte sehr vorsichtig interpretiert werden.

	Marcumar ^R oder ähnliche Präparate eingenommen <u>und</u> Angaben wie "Z. nach Herzinfarkt" in Frage 2		Frage bejaht, Plausibilität jedoch nicht überprüfbar	
	n	%	n	%
Alle Probanden	30	0,62	8	0,16
Guajakpositive	3	2,27	-	-
Männer	29	0,96	6	0,20
Frauen	1	0,05	2	0,10
bis 49 Jahre	6	0,46	-	-
50 - 59 Jahre	12	1,22	3	0,36
über 60 Jahre	11 (1 Frau)	1,45	5	0,75

- Jeder 20ste Proband war früher schon einmal rektoskopiert worden (5,3 % bei beiden Geschlechtern).
 - Etwa gleichrangig folgten Magen-Darm-Passage und Kolon-Kontrasteinlauf (jeweils 5 %), wobei letzteres Diagnostik-verfahren bei Frauen häufiger angewandt worden war (6,1 % gegenüber 4,3 % bei Männern).
 - Eine Koloskopie wurde nur extrem selten mitgeteilt (6 Fälle).
- Rund die Hälfte aller genannten Untersuchungen waren auf die letzten 12 Monate datiert. 53 Probanden waren bereits zum zweitenmal intensiv diagnostiziert worden.

Der Blick auf die Altersaufschlüsselung (Tabelle 14 unten) zeigt, daß die Untersuchungsfrequenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich bis zu einem Maximum bei den 65 - 69jährigen zunimmt, die mit 23,1 % etwa doppelt so hohe Werte wie die 40jährigen aufweisen. Dies dürfte gut mit den reell immer häufigeren Erkrankungen korrelieren; die bei über 70jährigen wieder abnehmende Ziffer könnte auf unzuverlässigere Antworten, Vergeßlichkeit etc. zurückgeführt werden. Guajakpositive Probanden fielen dadurch auf, daß sie etwa doppelt so häufig rektoskopiert und dickdarmgeröntgt worden waren wie andere.

Eine ausführliche Erörterung des Repräsentanzproblems und der Selektionsfaktoren soll später im Diskussionsteil folgen.

5.3.2. Fragen über Einnahme von potentiell testverfälschenden Medikamenten (Frage 3 und 4)

Frage 3: Da die Probanden mit direkten Fragen nach salicylat-haltigen Präparaten hoffnungslos überfordert gewesen wären, mußten wir notgedrungen die gesamte Gruppe von Medikamenten gegen Schmerzen und Erkältungskrankheiten abfragen. Die Teilnehmer sollten ggf. Handelsnamen und Zahl eintragen, woraus wir bei der Auswertung etwaigen Salicylatgehalt rekonstruieren konnten (Ergebnis in Tabelle 15).

2,5 % aller Probanden hatten salicylathaltige Präparate (Mindestgehalt 0,5 g) eingenommen, wobei jüngere Frauen die höchsten (3,7 %), Männer über 60 die niedrigsten Quoten aufwiesen (1,8 %).

Tabelle 16 Antworten auf die Frage 5
Erklärlicher /suspekter Gewichtsverlust - Teil I

5. Haben Sie in den letzten 12 Monaten an Gewicht verloren?

- Nein, Gewicht blieb ungefähr gleich ☐
- Ja, meine Gewichtsabnahme betrug etwa ☐
- 2 - 5 kg ☐
- 5 - 10 kg ☐
- über 10 kg ☐

(5b: Falls Gewichtsabnahme: Erfolgte sie durch Abmagerungskur, sportliche Betätigung, besonders harte Arbeit o. ä.?

- Ja: Nein, durch Appetitmangel, Nahrungsmittelunverträglichkeit, aus unklaren Gründen

		Suspekte Gewichtsverluste				Erklär- liche Gewichts- verluste	Summe aller Gewichts- verluste	nicht ver- wert- bar
		Summe	2-5kg	5-10 kg	über 10 kg			
Alle Pro- banden	n	193	155	32	6	366	591	69
	%	4,0	3,2	0,7	0,1	7,5	12,1	1,4
	Relativ-% der Gewichtsverluste	32,7				61,9	100	5,4
Männer	n	88	69	15	4	244	346	33
	%	2,9	2,3	0,5	0,1	8,2	11,6	1,1
	Rel.-%	25,4				70,5	100	4,1
Frauen	n	105	86	17	2	122	245	36
	%	5,6	4,6	0,9	0,1	6,5	13,0	1,9
	Rel.-%	42,9				49,8	100	7,3
Ambulanz	n	144	114	25	5	177	337	35
	%	6,0	4,8	1,0	0,2	7,4	14,1	1,4
	Rel.-%	42,7				52,5	100	4,8
Großbetrieb	n	49	41	7	1	189	254	34
	%	2,0	1,7	0,3	0,04	7,6	10,3	1,4
	Rel.-%	19,3				74,4	100	6,3
Guajak- positive	n	14	11	2	1	11	26	2
	%	10,5	8,2	1,5	0,8	8,2	19,4	1,5
	Rel.-%	53,8				42,3	100	3,9
Karzinom- träger	n	5	3	1	1	-	5	-
	%	41,6	25,0	8,3	8,3	-	41,6	-
	Rel.-%	100				0	100	-

Guajakpositive Probanden hatten zwar mit 3,7 % überdurchschnittliche Werte, die Differenzen waren jedoch im χ^2 -Test nicht signifikant.

Allerdings dürfte in Wirklichkeit die Salicylateinnahme höher gewesen sein, weil viele Probanden nur "Grippemittel" oder "Kopfschmerztabletten" u.ä. vermerkt hatten. Zur Aufhellung dieser Dunkelziffer nahmen wir eine Sondersichtung von 600 Fragebögen mit genauer Registrierung aller Pharmaangaben vor: Rund 27 % aller Testteilnehmer hatten Einnahme von Arzneimitteln (auch in Randnotizen oder bei anderen Fragen) mitgeteilt, davon jeder dritte offensichtlich Antipyretika und Analgetika (8,5 % aller Probanden).

Sogar wenn nur 1/3 dieser Mittel salicylathaltig gewesen sein sollten, würde die wirkliche Quote von Testteilnehmern auf das doppelte steigen. Da auch 14 % der Guajakpositiven derartige Medikamente vermerkt hatten, liegt die Vermutung nahe, daß möglicherweise doch signifikante Korrelationen zwischen Salicylateinnahme und positivem Testausfall existieren könnten.

Frage 4: 30 Probanden standen unter Antikoagulantientherapie mit Marcumar^R; bei 8 weiteren war dies möglicherweise der Fall (keine passenden Anamnesenangaben). Da alle derartigen Patienten über dieses Medikament sehr gut informiert sein dürften und wir jede positive Antwort einer Plausibilitätsprüfung unterzogen haben, glauben wir an relativ zuverlässige Antworten.

Jeder 10. Patient unter Marcumar^R-Therapie hatte ein positives Testergebnis (n=3). Im χ^2 -Test waren allerdings auch hier keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.

5.3.3. Fragen über die Häufigkeit von Verdachtssymptomen

(Frage 5, 6, 7, 8, 9, 12 und 13)

Frage 5: Als Verdachtssymptom konnte Gewichtsverlust natürlich nur dann gewertet werden, wenn er aus suspekten Ursachen und nicht etwa aufgrund von Diät erfolgt war. Wir fragten deswegen in Unterfragen sowohl nach den Gründen wie auch nach dem Ausmaß etwaiger Gewichtsabnahmen. (Die genaue Frageformulierung

Tabelle 17 zu Frage 5
Teil II Gewichtsverlust nach Alter

Altersgruppe		Suspekter Gewichtsverlust			Erklärlicher Gewichtsverlust		
		Männer	Frauen	Summe	Männer	Frauen	Summe
bis 44	n %	17 2,7	13 4,0	30 3,1	55 8,6	24 7,4	79 8,1
45 - 49	n %	20 3,0	12 3,4	32 3,1	59 8,8	23 6,5	82 7,9
50 - 54	n %	10 1,6	14 3,8	24 2,4	50 8,1	19 5,2	69 6,9
55 - 59	n %	9 2,6	16 6,3	25 4,7	26 7,4	25 9,8	51 8,3
60 - 64	n %	15 4,1	16 6,3	34 4,9	22 5,6	17 6,0	39 5,6
65 - 69	n %	10 5,1	13 8,4	23 6,4	22 11,2	8 5,2	30 8,4
70 und älter	n %	6 4,8	19 13,9	15 6,6	10 8,0	5 4,4	16 6,0
Summe	n %	88 2,9	105 5,6	193 4,0	244 8,2	122 6,2	366 7,5

und die Ergebnisse sind in den Tabellen 16 und 17 enthalten.) 12,1 % aller Probanden hatten Gewichtsverluste angegeben, von denen 1/3 suspekta (4,0 %) und 2/3 natürliche Ursachen haben sollten (7,5 %).

Ca. 4/5 aller suspekten Gewichtsverluste waren mit 2 - 5 kg beziffert, höhere Werte waren selten (32 Fälle mit 5 - 10 kg und 6 über 10 kg; zusammen 0,8 %).

Beide Geschlechter gaben Gewichtsverluste etwa gleich oft an (11,6 % M., 13,0 % F.), interpretierten diese aber merklich anders: 46,3 % der Frauen, aber nur 26,5 % der Männer hielten dies für suspekt (bezogen auf verwertbare Antworten).

Die Quoten für erklärliche (unverdächtige) Gewichtsverluste sind in den einzelnen Lebensaltern nur geringen Schwankungen unterworfen, bei den suspekten Verlusten ist eine steigende Tendenz im höheren Alter zu verzeichnen; die mit Abstand höchsten Werte haben Frauen über 65 Jahren (bis zu fast 14 %; Einzelheiten in Tabelle 17).

Guajakpositive Probanden und vor allem Karzinomträger hatten in 10,5 bzw. sogar 42 % verdächtige Gewichtsverluste vermerkt.

Frage 6: Die Frage nach Leistungsabfall in der letzten Zeit wurde von 12,6 % der Männer bejaht, wobei kaum altersabhängige Schwankungen feststellbar waren. Frauen hatten Leistungsknick in 19,2 % aller Antworten vermerkt, wobei ältere Damen dies doppelt so häufig angekreuzt hatten wie 40jährige Probandinnen. Weitere Details können in Tabelle 18 nachgelesen werden.

Frage 7: Änderungen in den Stuhlgewohnheiten wurden sehr häufig vermerkt (29,8 %), wobei die weitaus niedrigeren Quoten von Männern (24,1 %) mit dem Alter leicht anstiegen, diejenigen der Frauen jedoch immer um die 40-Prozentmarke schwankten (Durchschnitt 38,9 %). Obwohl wir ausdrücklich nur nach Änderungen im letzten Jahr gefragt hatten, waren sehr viele "langjährige Obstipationen" mitgeteilt worden. In einer Zusatzauszählung stellte sich heraus, daß Männer Verstopfung, Durchfälle und abwechselnd beide Symptome jeweils gleich oft unterstrichen bzw. am Rande vermerkt hatten, während 4/5 aller derartigen Vermerke von Frauen auf Obstipationen hingewiesen hatten.

Tabelle 18 Antworten auf die Fragen 6/7

— Leistungsabfall

— Änderung der Stuhlgewohnheiten

		Leistungsknick in letzter Zeit		Änderung der Stuhlge- wohnheiten	
		%	n	%	n
Alle Probanden		15,1	691	29,8	1412
bis 44 Jahre	m	11,4	70	22,7	141
	w	17,6	52	36,3	113
45 - 49	m	10,6	67	23,9	157
	w	14,9	50	36,9	128
50 - 54	m	14,3	85	22,6	138
	w	18,3	63	39,8	141
55 - 59	m	14,1	46	25,4	88
	w	24,3	58	44,0	109
60 - 64	m	13,8	51	24,2	94
	w	16,8	42	33,0	88
65 - 69	m	12,9	24	26,1	49
	w	27,3	39	43,3	65
über 70	m	14,8	17	32,5	40
	w	22,9	27	44,5	76
Summe	männlich	12,6	360	24,1	707
	weiblich	19,2	331	38,9	705
Guajakpositive	m	24,4	21	34,1	30
	w	23,8	10	52,3	23
	m + w	24,2	31	40,2	53
Karzinomträger		41,7	5	63,6	7
Polypenträger		19,4	7	39,5	15

Anmerkung: Alle % - Angaben beziehen sich nur auf die verwertbaren Antworten.

Tabelle 19 Antworten auf die Frage 8
Beobachtetes Blut im Stuhl

		Summe	Männer	Frauen	Guajak- posi-	Karzinom- träger	Polypen- träger
Blut gesehen,	n	1026	646	380	85	9	27
insgesamt	%	21,6	22,0	20,9	63,0	75,0	69,2
davon:	n	434	241	193	8	1	4
- selten	%	9,1	8,1	10,6	6,0	8,3	10,3
- gelegent-	n	511	349	162	55	7	17
lich	%	10,8	11,9	8,9	41,0	53,3	43,6
- häufig/ massiv	n	53	40	13	19	1	6
	%	1,1	1,4	0,7	14,2	8,3	15,4
- Mehrfach-	n	28	16	12	3	-	-
nennung	%	0,6	0,5	0,7	2,2	-	-
- Summe häufig	n	564	389	175	74	8	23
+ gelegentlich	%	11,9	12,8	9,6	55,2	66,7	59,0
kein Blut	n	3721	2286	1815	49	3	12
gesehen	%	78,4	78,0	79,1	36,6	25,0	30,8
widersprüchlichen	n	73	40	33	-	-	-
Antwort	%	1,5	1,3	1,7	-	-	-
nicht beant-	n	119	50	69	2	-	-
wortet	%	2,5	1,7	3,6	1,5	-	-

Anmerkung: Alle % - Angaben mit Ausnahme der letzten beiden Doppelzeilen beziehen sich auf die Summe der verwertbaren Antworten.

Eine verbesserte Frage könnte durch mehrere ankreuzbare Alternativen wahrscheinlich physiologische Varianten von krankheitsverdächtigen Stuhlgangsformen besser trennen als unsere Formulierung.

Frage 8: Im Rahmen einer Untersuchung auf Blut im Stuhl kommt den parallelen Beobachtungen der Probanden besondere Bedeutung zu. Wir haben deswegen diese Frage skaliert ausgearbeitet mit sorgfältig definierten Stufen für sporadische, gelegentliche und häufige bzw. massive Blutungen (Formulierung siehe Fragebogen S.81).

Insgesamt hatten 21,6 % aller Probanden perianale Blutungen beobachtet; von diesen entfielen auf sporadische Blutungen 42 %, auf gelegentliche 50 % und häufigere/massive rund 5 %, der Rest waren Mehrfachnennungen.

(Weitere Einzelheiten können den Tabellen 19 und 20 entnommen werden).

Bei der Gesamtzahl sind die Geschlechterdifferenzen minimal (Männer 22,0 %, Frauen 20,9 %); bei ausschließlicher Berücksichtigung von gelegentlichen und häufigeren Blutungen überwiegen allerdings die Männer deutlich (12,8 : 9,6 %). Insgesamt erwiesen sich die Blutungsraten als unerwartet altersstabil; geringfügig höhere Quoten waren bei den unter 50jährigen und später bei den 65 - 69jährigen Personen zu beobachten.

Guajakpositive Probanden hatten in 63 % Blutungen angegeben, also rund dreimal so oft wie andere testnegative Teilnehmer. Ihre Angaben bleiben übrigens auch dann sehr hoch, wenn nur die gelegentlichen und häufigen Blutungen berücksichtigt werden: 55,2 % der Guajakpositiven, aber nur noch 11,9 % bei allen Testteilnehmern entsprechen dann einer Relation von 5 : 1. Diese Zahlen legen nahe, Patientenangaben über Blutungen für relativ verlässlich zu halten.

Frage 9: Auch in dieser Frage hatten wir zwei Antwortmöglichkeiten für teilweise und genau der Beschreibung eines Teerstuhls entsprechende Stühle vorgesehen (Formulierung und Details in Tabelle 21).

Tabelle 21 Antworten auf die Frage 9
Fraglicher/möglicher Teerstuhl

9. Haben Sie im letzten Jahr einmal pechschwarzen, dünnen, lackartig glänzenden, auffallend scharf und übelriechenden Stuhl entleert?

(sogenannten Teerstuhl) - Weiß nicht/Nein ☐

- Möglicherweise ja: Stuhl entsprach weitgehend dieser Beschreibung ☐

- Ja, Stuhl entsprach genau dieser Beschreibung ☐

		Kein Teerstuhl	Teerstuhl fraglich	Teerstuhl wahrscheinlich	nicht verwertbar
Summe aller n		4528	232	33	146
Probanden %		91,7	4,8	0,7	3,0
-in % der verwertbaren Antworten		94,5	4,8	0,7	-
Männer	%	92,2	4,9	0,6	1,8
Frauen	%	90,9	4,4	0,7	3,2
Ambulanz	%	90,1	5,6	1,0	2,9
Großbetrieb	%	93,3	3,8	0,4	1,8
Guaajak-positive	%	82,4	13,9	2,2	3,7
	n	112	19	3	2
Karzinom-träger	%	58,3	33,3	-	8,3
	n	7	4	-	1

Tabelle Teerstuhl nach Alter

Altersgruppe	Teerstuhl Männer %	wahrscheinlich Frauen %	Teerstuhl Männer %	fraglich Frauen %
bis 44	0,3	1,2	5,5	4,8
45 - 49	0,9	0,6	5,1	5,3
50 - 54	0,6	0,3	5,8	4,0
55 - 59	0,8	0,4	3,9	3,5
60 - 64	0,7	0,7	3,5	5,2
65 - 69	0,5	0,6	4,6	3,7
70 und älter	0,8	1,4	4,8	2,8

Tabelle 22 Antworten auf Frage 12
Schmerzen im Abdomen

		Schmerzen im Abdomen gehabt					keinen Schmerz gehabt
		Summe	leicht	mittel	schwer	mittel+ schwer	
Alle Probanden	n	1571	1168	358	45	403	3115
	%	33,5	24,9	7,6	0,9	8,6	66,5
Männer	n	922	691	207	24	231	1960
	%	31,8	23,8	7,1	0,8	8,0	68,2
Frauen	n	640	477	151	21	163	1135
	%	36,0	26,9	8,5	1,2	9,2	64,0
Ambulanz	n	938	678	228	32	260	1352
	%	41,0	29,6	10,0	1,4	11,4	59,0
Großbetrieb	n	633	490	130	13	143	1763
	%	26,4	20,5	5,4	0,5	6,0	73,6
Guaajakpositive	n	54	36	22	6	28	62
	%	42,9	28,6	17,5	4,8	22,2	49,2
Karzinomträger	n	9	4	5	-	5	2
	%	82	36	46	-	46	18
Polypenträger	n	18	11	4	3	7	19
	%	48,6	29,7	10,8	8,1	18,9	51,4
Altersgruppe	m %	31,6	24,1	6,7	0,8	7,5	68,4
u. Geschlecht	w %	37,3	27,5	10,1	1,0	11,1	62,7
bis 44	m %	31,0	21,1	9,1	0,8	9,9	69,0
	w %	34,6	25,6	7,3	1,7	9,0	55,4
45 - 49	m %	31,4	24,7	6,1	0,7	6,7	68,6
	w %	33,1	24,1	8,7	0,9	9,0	66,9
50 - 54	m %	30,7	23,1	7,0	0,6	7,6	69,3
	w %	39,9	27,0	8,5	0,4	8,9	61,1
55 - 59	m %	31,2	24,7	5,5	1,0	6,6	68,8
	w %	41,3	30,9	8,9	1,5	10,4	58,7
60 - 64	m %	41,2	34,1	10,6	2,4	12,9	58,8
	w %	39,2	31,1	7,4	0,7	8,1	60,8
65 - 69	m %	43,8	33,3	10,5	-	10,5	56,2
	w %	30,5	19,8	8,4	2,3	10,7	62,5
70 und alter							

Anmerkung: Alle % - Angaben beziehen sich nur auf die auswertbaren Fragebogenantworten.

Nur 33 Probanden (0,7 %) waren sich sicher, Teerstühle gehabt zu haben (unter den 3 guajakpositiven dieser Gruppe war ein Ulcus-Patient; 4 der 5 Ulcuspatienten hatten diese Frage allerdings verneint). 4,8 % unserer Teilnehmer vermerkten teerstuhlähnliche Stühle, wobei Karzinomträger stark und Guajakpositive deutlich überrepräsentiert waren.

Frage 12: Ein Drittel aller Testteilnehmer hatte abdominelle Schmerzen angekreuzt (33,5 %). Frauen litten daran etwas häufiger als Männer (36 % gegenüber 31,8 %). 3/4 aller Schmerzangaben bezog sich auf leichte Beschwerden, stärkere oder sehr starke Schmerzen wurden nur von jedem 13. bzw. nur von einem unter 100 Probanden berichtet (7,6 % bzw. 0,9 %).

Die Altersverteilung läßt keine größeren Schwankungen erkennen; nur bei den über 60jährigen ist ein leichter Anstieg erkennbar (Einzelheiten in Tabelle 22).

Guajakpositive Teilnehmer hatten doppelt so häufig Schmerzen überhaupt und rund dreimal so häufig mittelstarke und starke Schmerzen angegeben wie durchschnittliche Probanden, bei Karzinompatienten liegen die Werte für bedeutsamere Schmerzen rund fünfmal so hoch wie sonst.

Die mit Abstand am häufigsten angekreuzte Schmerzlokalisation war der Analbereich (323 Probanden; 6,7 % aller Männer und 7,3 % aller Frauen).

Bei Oberbauchschmerzen überwogen die Männer, bei Rückenschmerzen die Frauen; sonst fanden sich keine relevanten Unterschiede:

Schmerzlokalisation:	rechts	Mitte	links	diffus	Summe	Männer %	Frauen %
Oberbauch	114	94	115	80	403	9,4	7,3
Unterbauch	127	165	101	82	475	10,1	10,2
Rücken	67	81	57	78	273	4,7	7,7

Guajakpositive Testteilnehmer unterschieden sich nur durch eine höhere Zahl, aber nicht durch abweichende Verteilungsmuster. Auch zwischen bestimmten Diagnosen (z.B. Polypen) und genann-

ten Schmerzlokalisationen konnten keine auffälligen Beziehungen ermittelt werden.

Frage 13: Blutige Urinverfärbung war von beiden Geschlechtern in allen Altersgruppen und bei Teilnehmern mit positivem oder negativem Test immer ungefähr gleich häufig genannt worden (2,4 %, n = 119). Auf eine tabellarische Darstellung wird deswegen verzichtet.

Eine Interpretation der Ergebnisse unseres Fragebogens soll der Diskussion vorbehalten bleiben.

6. ZUR PROBLEMGESCHICHTE DES GUAJAK-SCREENINGS

6.1. Ältere Versuche zum Nachweis von Blut im Stuhl

1855 hatte Schönlein entdeckt, daß man bei mit Wasserstoffperoxid versetzter Guajaktinktur durch Zugabe tierischer oder pflanzlicher Gewebe einen Farbumschlag erzeugen konnte (132). Diese damals von ihm erstmalig beschriebene Peroxidasereaktion wurde in der Medizin etwa ab 1910 für den Nachweis von makroskopisch unsichtbaren Blutspuren in den Faeces eingesetzt, wobei als Chromogene neben Guajakharzlösungen vor allem Benzidin und Ortho-Tolidin fungierten (104).

Allerdings waren diese Methoden einerseits wegen der offensichtlichen Störanfälligkeit durch Zahnfleischblutungen, verzehrtes Fleisch oder bestimmte Vegetabilien, die jeweils leicht zu falsch-positiven Ergebnissen führten, andererseits durch die Notwendigkeit von labormäßig-umständlichen, große Genauigkeit erfordernden und mit Geruchsbelästigungen verbundenen Verfahren von Anfang an umstritten und hatten sich bei Stuhluntersuchungen nie recht durchgesetzt, ganz im Gegensatz zu ihrer Anwendung in der Mikrohämaturiediagnostik (27/83/97, ältere Literatur ausführlich bei Illingworth 104).

Unserer Kenntnis nach waren Hoerr et al. 1949 die ersten, die diese Substanzen systematisch auf ihre Eignung zur Früherkennung kolorektaler Karzinome geprüft hatten (101): Benzidin- und O-Tolidinproben waren bei Versuchspersonen zu 95 % bzw. 87 % positiv ausgefallen und schieden deswegen aus. Stuhltests mit Guajaklösung hattendagegen bei nur 22 % der 140 untersuchten Krankenhauspatienten einen Farbumschlag bewirkt; unter diesen 39 guajakpositiven Personen konnten als Blutungsquelle 5 intestinale Karzinome und 26 andere Darmerkrankungen ermittelt werden. Freilich war die Versagerquote beachtlich: Die Guajakprobe war bei einem Karzinom und 2 Polypen des Rektums, 12 weiteren fakulativ hämorrhagischen Darmerkrankungen und 2 Magenkarzinomen negativ geblieben, wobei freilich jeweils nur eine einzige Stuhlprobe untersucht worden war.

6.2. Die Entwicklung des modifizierten Guajaktestes

In den sechziger Jahren wurde die Guajakmethode durch den Amerikaner Greegor in dreifacher Hinsicht modifiziert und dadurch in Praktikabilität und Treffsicherheit entscheidend verbessert (73/74):

1. Greegor ersetzte die umständliche und "anrühige" Labor-methode durch das weitaus einfachere Hantieren mit guajak-getränkten Teststreifen von vergleichsweise niedriger Nach-weisempfindlichkeit, die unter dem Handelsnamen "Hemocult"^{R, +)} auf seine Anregung hin produziert wurden.
2. Auf die Beobachtung hin, daß bei Mehrfachtests kein Karzi-nom ständig negativ geblieben war, führte er anstelle von Einzeltests Serien von anfangs 6 - 9 auf mehrere Tage ver-teilten Proben ein.
3. Die anfänglich noch hohen Raten von über 50 % falsch-posi-tiven Ergebnissen konnten durch Anordnung einer fleischfreien und stark dickdarmfüllenden Diät am Tage vor und während der Testperiode auf nur noch rund 20 % testpositiver Personen ohne Därmerkrankung gesenkt werden.

Greegor war es daraufhin gelungen, unter nur 45 positiven Pro-banden, die aus 900 unausgelesenen Krankenhauspatienten heraus-gefiltert worden waren, 9 bislang unentdeckte Kolorektalkarzi-nome zu diagnostizieren (75).

Unter dem Eindruck dieser äußerst günstigen Erfahrungen hatten etwa 2000 Ärzte den von ihm modifizierten Test in ihrer Praxis eingesetzt, wobei in wenigen Monaten 154 Karzinome nachgewie-sen werden konnten (76/77).

Bei genauerem Hinsehen stellt sich freilich heraus, daß nur ein Drittel dieser Diagnosen eindeutig durch einen positiven Guajaktest initiiert worden waren (n = 57). Bei den meisten

⁺⁾ Eingetragenes Warenzeichen der Smith, Kline & French Labora-tories, Philadelphia, USA. In Deutschland als "Haemocult"^R der Fa. Röhm Pharma GmbH, Darmstadt in Lizenz hergestellt und vertrieben.

Fällen hatte dagegen der Test entweder überhaupt keine ($n = 48$) oder wegen ohnehin vorhandener suspekter Symptome eine nur begrenzte Rolle gespielt ($n = 46$). Methodisch weniger unbekümmerte Autoren hätten letztere Ergebnisse wohl schwerlich unter einem Titel wie "Detection of Silent Colo-Rectal-Carcinom..." (76) veröffentlicht, zumindest auf den tatsächlichen Beitrag der Guajakmethode nicht nur im Kleingedruckten hingewiesen.

Greegor konnte in seiner Erfolgsbilanz weder die Zahl von überhaupt getesteten Personen noch die Quoten von positiven Guajak-ergebnissen noch Frequenz von Nachuntersuchungen angeben. Auch blieb völlig unklar, welche Erfahrungen die Mehrheit der 2000 Ärzte - Greegors Resultate stammen von nur 116, etwa 100 weitere hatten keine Tumoren gefunden - mit seiner Methode gemacht hatten. Schließlich wurde in keiner Weise problematisiert, wie weit Resultate von Krankenhausinsassen und Personen in Praxiswartezimmern verallgemeinert werden durften.

Die Eignung zum Karzinomscreening unter realistischen Alltagsbedingungen konnte Greegor nicht stichhaltig beweisen.

6.3. Die Feldstudie von Hastings

Die erste methodisch ernstzunehmende Feldstudie über Wert oder Unwert des Guajakscreenings wurde 1974 von Hastings vorgelegt (91, Detailinformationen siehe auch Tabelle 23 - 26). Er hatte mit einigem Werbeaufwand und publizistischer Unterstützung die Bevölkerung von Mercer County in New Jersey aufgerufen, an einem "Cancer Detection Day" sich kostenlos in eingerichteten Testzentren rektal-digital untersuchen zu lassen und gleichzeitig 3 Testbriefchen mit nach Hause zu nehmen. - Bei 2933 digitalen Austastungen war dabei kein einziger Tumor entdeckt worden, während unter 51 rektoskopisch und radiologisch nachuntersuchten guajakpositiven Probanden ein fokales Karzinom sowie zwei frühe und zwei fortgeschrittene Kolorektalkarzinome gefunden werden konnten.

Insgesamt hatten 159 Personen (6,1 %) auffällige Testergebnisse gehabt, 121 von ihnen (76 %) waren auch der Aufforderung zur Untersuchung bei Ärzten freier Wahl gefolgt, wobei aller-

Tabelle 23 **Übersicht über 4**
Feldstudien über Screening mit
guajakimprägnierten Teststreifen

Autor Jahr	Hastings 1974	Gnauck 1974	Durst u.M. 1976	Eigene Ergebnisse
Teilnehmer- rekrutierung durch: Alterszielgruppe	Werbeaktion in der Öffentlich- keit ab 40 J. (zu 63 %)	Angeschrie- bene Ersatz- kassenmit- glieder ab 50 J.	Angeschrie- bene AOK- Mitglieder 45 - 69 J. (nur Männer)	Werbeaktion in Öffent- lichkeit u. Großbetrieb ab 40 J. (zu 98 %)
Verteilte Proben/ Angeschriebene	3450	1450	4000	6007
Rücklauf von n Testmaterial %	2625 76,1%	815 56,2%	1125 28,1%	5010 ** 83,4%
positiver n Testausfall %	159 6,1%	27 3,3%	65 5,6%	136 2,7%
fleischfreie Diät- tage insgesamt	4 Tage	6 Tage	6 Tage	6 Tage
Nachuntersuchung	Hausärzte	Klinik	Hausärzte	Klinik/u. (5x extern)
Beteiligung an n Nachuntersuchung%	121 76%	27 100% +	48 74%	117 (122) 86% (90%)
untersucht mit: - Rektoskopie n/% - Kontrasteinlauf - Koloskopie n/% - Gastroskopie	51 / 42% ?	27 / 100% ⁺ vereinzelte (4)	39 / 81% ?	117 / 100% 112 / 96% 116 / 99% 116 / 99%
Ergebnisse				
I. Karzinome, n	4	2	4	12
- davon fort- geschrittene n	2	?	3	3
II. Fokale CAs n	1	-	-	2
III. Träger adeno- matöser Polypen (ohne CA) n	?	15	4	25
IV. Keine Blutungs- quelle nach- weisbar n %	?	17 26%	17 44%	3 3%

+ Nicht zur Nachuntersuchung bereite Personen sind möglicherweise von Anfang an eliminiert. Keine genauen Angaben.

** Gesamtantwortquote 5016. - 6 Personen hatten nur ausgefüllte Fragebögen, aber kein benutztes Testmaterial zurückgesandt. 2 weitere Probanden hatten die Stuhlproben dreimal falsch aufgetragen, sodaß nur von 5008 Teilnehmern mindestens eine verwertbare Probe vorlag.

dings durch mangelnde Kooperation in 2/3 der Fälle wirklich gründliche Nachuntersuchungen unterblieben waren. Es ist bedauerlich, daß dadurch die Aussagekraft der sorgfältig geplanten, gut dokumentierten und methodenkritischen Arbeit Hastings' ganz erheblich beeinträchtigt worden ist.

6.4. Die Feldstudie von Glober und Peskoe

Die Autoren Glober und Peskoe veröffentlichten 1974 Ergebnisse einer kleineren Studie, die vor allem für die Relevanz der Diät im Testzeitraum aufschlußreich war (62):

Sie hatten an 1682 Männern im Alter von 50 - 70 Jahren Testmaterialien ausgegeben, ohne irgendwelche Diätvorschriften zu erlassen. Von den 1539 definitiven Teilnehmern (Rücklaufquote 91,5 %) hatten nicht weniger als 400 (= 25,7 %) positive Resultate.

Von den 344, die den Test noch einmal unter strikt fleischfreier, dafür rohfaserreicher Diät mit Kleiezusatz wiederholt hatten, war nur noch jeder 6. (n = 53) weiterhin guajak-positiv geblieben, d.h. also nur 3,4 % der ursprünglichen Testteilnehmer.

32 Probanden konnten nachuntersucht werden, wobei 3 Dickdarmtumoren, 1 Magenkarzinom, 3 Darmpolypen und andere hämorrhagische Gastrointestinalerkrankungen gefunden werden konnten; in 7 Fällen (22 %) war dagegen die Blutungsursache offen geblieben.

6.5. Die erste Feldstudie von Gnauck

Gleichfalls 1974 wurde von Gnauck eine erste Feldstudie aus dem deutschsprachigen Raum publiziert (63/64). Einzelheiten in Tabelle 23-26.

Der Autor hatte brieflich 1450 über 50jährige Ersatzkassenmitglieder gebeten, an einer Guajakfrüherkennungsaktion teilzunehmen, wozu sich 815 Angeschriebene (56 %) auch bereit gefunden hatten.

Bei 27 von ihnen (3,3 %) hatte ein positiver Farbumschlag auf okkulte Blutungen hingewiesen. Die einheitlich an der Wiesbadener Diagnoseklinik vorgenommenen Nachuntersuchungen hatten bei dieser relativ kleinen Gruppe zur Diagnose von 2 bösartigen und 15 gutartigen adenomatösen Neubildungen im Kolon und Rektum geführt. Bei den restlichen 10 Probanden konnten noch in 3 Fällen harmlosere Blutungsursachen gefunden werden, bei 7 Personen war jedoch trotz teilweise durchgeführter Koloskopie und Gastroskopie keine Blutungsquelle zu ermitteln.

Simultan wurden Kontrollgruppen von solchen Teilnehmern untersucht, die in einem Fragebogen entweder selbst beobachtete perianale Blutungen oder mindestens drei andere Verdachts-symptome angekreuzt hatten. Unter 56 derartigen Probanden konnte kein Karzinom mehr entdeckt werden, auch waren weit weniger und gewöhnlich nur klinisch harmlose Blutungsquellen zu verzeichnen. Gnauck zog daraus den Schluß, daß Fragebögen für Screeningzwecke gänzlich ungeeignet wären.

Unseres Erachtens schien allerdings Methodik und Formulierung seines Fragebogens und damit auch die Zusammensetzung seiner Kontrollgruppen recht anfechtbar:

Der Autor fragte zum Beispiel pauschal nach Gewichtsverlusten von mehr als 2 kg, wobei die verschiedenen Ursachen völlig außer Acht blieben. 2/3 unserer Befragten hatten ihre Gewichtsverluste für sehr wohl erklärlich gehalten oder diese sogar angestrebt. Eine Fragestellung, die zwischen Entfettungskur und Kachexie nicht differenzieren konnte, führte zu der absurden Konsequenz, daß höchst wünschenswertes Abmagerungsverhalten zur Einordnung in tumorverdächtige Kontrollgruppen gereichen konnte.

Da auch andere Formulierungen uns stark verbesserungsbedürftig erschienen, sei die Verlässlichkeit von Gnaucks Kontrollgruppen wie sein Verdikt über den Wert von Fragebögen dahingestellt.

Ungeachtet der bis dahin vergleichsweise kleinen Zahlen hatte der Autor aufgrund seiner ermutigenden Erfahrung als einer der ersten die Übernahme der Haemocult-Methode in allgemeine Vorsorgeprogramme vorgeschlagen.

6.6. Die Feldstudie von Durst, Neumann und Schmidt

Merklich zurückhaltender über die Eignung als Screening-Methode hatten sich nach einer anderen Feldstudie 1976 Durst, Neumann und Schmidt geäußert (26):

Sie hatten an 4000 - leider ausschließlich männliche - AOK-Mitglieder im Alter von 45 - 69 Jahren Testmaterial versandt. Der Rücklauf war mit nur 1125 Stuhlproben (28 %) ziemlich unbefriedigend, von denen 65 (5,8 %) positive Farbreaktionen erkennen ließen. 48 im Test Auffällige stellten sich bei Ärzten ihrer Wahl vor; davon wurden 39 ausreichend gründlich rektoskopisch und mit Kontrasteinlauf nachuntersucht, wobei 4 Karzinome entdeckt werden konnten. Da 3 dieser Tumoren bereits in fortgeschrittene Stadien eingetreten waren, glauben die Autoren wohl zurecht, daß diese Diagnosen durch den Guajaktest nur geringfügig vorverlegt worden waren und eine tatsächliche Früherkennung nur bei einem einzigen Patienten gelungen war.

Neben diesen bösartigen Geschwulsten konnten noch 4 gutartige Adenome und 13 andere blutende Darmerkrankungen diagnostiziert werden, während in 17 Fällen keine Ursache für die positive Testreaktion gefunden werden konnte.

Diese relativ hohe Quote von 44 % falsch-positiven Resultaten und das enttäuschende Ergebnis der eigentlichen Krebsfrüherkennung ließen Durst u. M. zu dem Urteil kommen, daß der modifizierte Guajaktest als verbesserte Variante der Benzidinprobe vorläufig nur als Ergänzung konventioneller Diagnostik geeignet sei.

6.7. Die Studien von Deyhle u. M. sowie von Schewe u. M. zur Zuverlässigkeit von Haemoccult^R

Da Feldstudien naturgemäß mögliche falsch-negative Testversager praktisch kaum überprüfen können, ging eine Arbeitsgruppe um Deyhle bei ihrer Analyse der Trefferquoten einen anderen Weg (22):

Sie wandten bei gastroenterologischen Patienten parallel zur ohnehin vorgesehenen Koloskopie und anderen Diagnostikverfahren den modifizierten Guajaktest an. Unter der üblichen fleischfreien Diät hatten sie bei 13 Kolorektalkarzinomen 3 (falsch-) negative und bei 11 größeren Polypen 5 Testversager registriert. - Nach Ergänzung der Diät durch 50 g Nüsse zwecks Provokation von potentiellen Blutungsquellen waren bei 10 anderen Karzinomträgern keine und bei 6 Polypenträgern nur noch 2 Versager aufgetreten. Falsch-positive Resultate wurden nur von 4 der insgesamt 218 Probanden mitgeteilt (2,3 %).

Ungeachtet der besseren Ergebnisse unter Provokationsdiät war durch die Deyhle-Studie der Ruf des Guajaktests als Methode ohne nennenswerte falsch-negative Testversager erstmalig erschüttert worden. Nach einer Reihe von kasuistischen Mitteilungen über Testversager (siehe Seite 146) haben später vor allem Schewe u. M. sich systematisch mit der Zuverlässigkeit beschäftigt (177): Bei 84 Karzinomträgern mußten sie nicht weniger als 30 unauffällige Testergebnisse registrieren, bei 53 Polypenträgern waren sogar rund 60 % guajaknegativ geblieben!

6.8. Die Aufnahme in das allgemeine Vorsorgeprogramm seit 1977 - Erste Resultate und weitere Haemocult-Studien

Die bis 1976 bekannt gewordenen überwiegend günstigen Berichte sollten dazu führen, daß das bisherige gesetzliche Vorsorgeprogramm für über 45jährige Bürger mit Wirkung vom 1.1.1977 um die Suche nach okkultem Blut erweitert worden ist (136).

Nach einer vorläufigen bundesweiten Auswertung sind 1977 3.477.382 Personen getestet worden, wobei in 38.030 Fällen (1,09 %) suspekte Ergebnisse registriert werden konnten (183). Von 4262 dieser guajakpositiven Patienten ist mittlerweile auch das klinische Ergebnis dokumentiert: Jede 13. Nachuntersuchung hatte zur Diagnose einer bösartigen Erkrankung geführt (n = 332)!

Diese scheinbar so eindrucksvollen Erfolgsziffern müssen vorläufig allerdings mit äußerster Vorsicht interpretiert werden:

332 im Guajaktest positive Karzinome bedeuten noch lange nicht, daß es sich dabei in allen Fällen um okkulte Tumoren bei klinisch unauffälligen Vorsorgeinteressenten gehandelt hätte. Man muß vielmehr annehmen, daß ein Teil - vielleicht sogar die Mehrheit - dieser Patienten bereits an verdächtigen Symptomen gelitten hatte, die auch früher schon für den Hausarzt Anlaß zur Überweisung zur Endoskopie oder Röntgenuntersuchung geboten hatte.

Mangels exakter Angaben kann bisher über den Anteil der bislang stummen Karzinome nur spekuliert werden, bei denen ein positiver Guajaktest ausschließlich oder zumindest maßgeblich die apparativdiagnostische Tumorsuche initiiert hatte.

Auch andere Argumente sprechen dafür, daß die Tumorausbeute im Endergebnis niedriger liegen dürfte: Eine erfolgreiche Tumorentdeckung pflegt zuverlässiger und schneller zur Meldung und damit in die statistische Erfassung zu gelangen als Resultate frustrierender Nachuntersuchungen. Insofern dürfen die Ergebnisse der 4262 bisher registrierten Nachuntersuchungen nicht unkritisch auf die rund zehnmal so hohe Gruppe aller 1977 guajakpositiven Probanden extrapoliert werden.

Derzeit sind rund 30 Studien und Erfahrungsberichte über die Anwendung der modifizierten Guajakmethode veröffentlicht. Sie sind im wesentlichen in der Tabelle 24 aufgelistet, wobei wir im Gegensatz zu den kommentarlosen (und infolge vieler falsch zitierten Zahlen unzuverlässigen) Sammelstatistiken von Gnauck (65,66) versucht haben, die teilweise doch recht verschiedenen Ausgangsbedingungen wenigstens anzudeuten. Vier gut miteinander vergleichbare Feldstudien werden ausführlich in Tabelle 23 dargestellt. Dem Aspekt der mehr oder weniger hohen Selektivität einzelner Kollektive wird in den Tabellen 25 und 26 besondere Aufmerksamkeit zuteil.

7. SPEZIELLE METHODENPROBLEME DES FAECALEN BLUTNACHWEISES MIT GUAJAK-TESTSTREIFEN - BIOCHEMISCHE, PHYSIOLOGISCHE UND LABORMÄSSIGE VORAUSSETZUNGEN

Das Grundprinzip der Guajakprobe und ähnlicher Verfahren - die Pseudoperoxidase-Eigenschaft des Hämoglobins und die dadurch katalysierte Sauerstoffübertragung von Peroxiden auf als Chromogene geeignete aromatische Amine wie Guajakol (oder o-Tolidin und Benzidin) - ist bereits auf Seite 11 dargestellt worden.

Wir haben auch darauf hingewiesen, daß diese Reaktion keineswegs spezifisch für Hämoglobin ist, sondern auch von Myoglobin, eisenhaltigen Blutabbauprodukten, einer Reihe von weiteren Enzymen tierischer oder pflanzlicher Herkunft, ja sogar von Metallionen des Kupfers und Chroms oder anorganischen Verbindungen wie Eisen-III-Salzen katalysiert bzw. direkt oxidiert werden kann (27/83/104/114/127/128/132/157).

Die Eignung dieser an sich kaum spezifischen Methode zum Blutnachweis beruht auf der Grundhypothese, daß eine erhöhte Peroxidaseaktivität im Stuhl ganz überwiegend durch Hämoglobin in unphysiologischer Konzentration bedingt sei, weswegen eine positive Farbreaktion praktisch mit der Anwesenheit von Blut gleichgesetzt, alle anderen Faktoren aber vernachlässigt werden dürften.

Sogar wenn dies zutreffen sollte, für die Aussagekraft wäre noch nicht viel gewonnen: Abgesehen von blutenden Darmerkrankungen kann nachgewiesenes Blut auch exogener (tierbluthaltiges Fleisch) oder endogener Herkunft sein (medikamentös provozierte oder physiologische intestinale Blutverluste). Die Spezifität der modifizierten Guajaktmethode hängt also auch von einer zweiten Grundhypothese ab, daß nämlich stärker erhöhte faecale Hämoglobinkonzentrationen durch pathologische Zustände verursacht würden.

Neben der Beurteilung der Empfindlichkeit und Reliabilität in vitro und in vivo stellt sich also vordringlich die Frage, ob diese beiden entscheidenden Hypothesen durch experimentelle Befunde ausreichend gestützt werden.

7.1. Die Nachweisempfindlichkeit

Der Hersteller gibt eine in-vitro-Empfindlichkeit von 1 : 5000 an, was also 0,2 mg Blut bzw. 0,032 mg Hämoglobin/g Stuhl entspricht. Über die in-vivo-Sensitivität äußert er sich ausweichend (80/81).

Ostrow u. M. waren in einer 1973 veröffentlichten experimentellen Vergleichsstudie (157) von vier auf Peroxidasereaktionen beruhenden Tests zu dem Resultat gekommen, daß für 100 %ig positive Guajakteststreifen Hämoglobinkonzentrationen von 10 mg/g, für 50 %ig positive Ergebnisse 5 - 10 mg/g Faeces notwendig seien. Eine solche in-vivo-Sensitivität würde um den Faktor 150 - 300 unter der vom Hersteller angegebenen in-vitro-Empfindlichkeit liegen!

Ein Blick auf die Methodik kann diese verblüffende Diskrepanz erklären: Ostrow u. M. hatten ihren Versuchspersonen 5 - 50 ml mit Cr^{51} markierte Erythrozyten oral zugeführt und in den nächsten Tagen die Stuhlradioaktivität gemessen, wobei sie offensichtlich die in den Faeces festgestellte Strahlendosis mit Blut schlicht identifiziert hatten. So elegant und valide die Cr^{51} -Methode bei der Ermittlung von intestinalen Blutverlusten auch sein mag, als Referenzmethode ist sie bei der Messung faecaler Hämoglobinkonzentrationen überstrapaziert: Oral zugeführtes (oder in höhere Magen-Darm-Abschnitte hineingeblutetes) Hämoglobin wird wie alle Eiweißkörper fast vollständig abgebaut und im Dünndarm resorbiert, während Chrom nur in Spuren aufgenommen wird und im Darmlumen verbleibt. Auf diesem Phänomen beruhen bekanntlich sowohl der Gordon-test wie auch Meßverfahren für intestinale Blutverluste, bei denen trotz Eiweiß- bzw. Hämoglobintrückresorption die Cr^{51} -Radioaktivität im Stuhl die gewünschten Rückschlüsse ermöglicht (215).

Da auch Ostrow u. M. 82 - 100 % ihrer oral verabreichten Cr^{51} -Strahlung im Stuhl wiedergefunden hatten, wäre ihre Berechnung nur mit der absolut unphysiologischen Annahme vereinbar gewesen, daß das Cr^{51} -Blut wie das Markierungsisotop völlig unverdaut den Magen-Darm-Trakt passiert hätte.

Unterstellt man dagegen beispielsweise ihren Versuchspersonen eine 99 %ige Hämoglobinverdauung, so käme man auf eine 100fach höhere in-vivo-Sensivität als von den Autoren errechnet und damit größenordnungsmäßig den in-vitro-Werten des Herstellers relativ nahe.

Die Angaben von Ostrow u. M. lassen sich auch durch andere Überlegungen anhand ihres eigenen empirischen Materials widerlegen:

Bei 15 ml oral appliziertem Blut hatte es bei der Hälfte, bei 25 - 30 ml bei allen Versuchspersonen positive Resultate mit der modifizierten Guajakmethode gegeben, wobei bis zu 5 Tage lang Radioaktivität ausgeschieden wurde.

Unterstellt man wieder eine 99 %ige Eiweißverdauung, ferner ein durchschnittliches tägliches Stuhlvolumen von 300 ml (133/160) sowie eine einigermaßen homogene Verteilung des unverdauten (Rest) Blutes auf 3 Tage (entsprechend der ausgeschiedenen Strahlung, siehe oben), müßten in 900 ml Faeces etwa 0,3 ml nichtresorbiertes Blut (= 1 % von 20 ml oral aufgenommenem Blut) enthalten gewesen sein, mithin 0,036 mg Hämoglobin/g Stuhl, was einer in-vivo-Empfindlichkeit von 1 : 4500 entsprechen und die in-vitro-Sensivität von 1 : 5000 gut reproduzieren würde. - Sogar wenn man von einer 10fach schlechteren Eiweißverdauungsquote von nur 90 % ausgehen würde, was bei den jugendlichen und völlig gesunden Versuchspersonen und der flüssigen und somit optimal aufschließbaren Eiweißapplikation einen extrem niedrigen Wert darstellen dürfte, würde immer noch eine Sensivität von 1 : 450 respektive ein Schwellenwert von 0,36 mg Hb/g Stuhl verbleiben, was etwa um den Faktor 30 über der Ostrow'schen Empfindlichkeitsangabe liegen würde.

Leider sind auch die beiden Arbeitsgruppen von Morris u. M. (141) und Stroehlein u. M. (192) dem methodischen Grundfehler^{+) von Ostrow u. M. verfallen, nämlich von dem nicht resorbierbaren Cr⁵¹ im Stuhl ohne weiteres auf die vermeintliche faecale Blutkonzentration zu schließen.}

^{+) Vergleiche auch ähnliche Bedenken von Gnauck (67).}

Sie hatten zwar jeweils radioaktiv markiertes Blut intravenös verabreicht und konnten deswegen verlässliche Angaben über das Ausmaß intestinaler Blutverluste machen, die für einen Farbumschlag von modifizierten Guajakproben notwendig sind; die Rückresorption von Blutungen im oberen und mittleren Gastrointestinaltrakt und der bakterielle Hämoglobinabbau im Dickdarm, die jeweils die Cr^{51} -Konzentration nicht verändern, waren von ihnen jedoch nicht berücksichtigt worden. Beide Arbeitsgruppen kamen folglich zu dem Schluß, daß für überwiegend positive Tests Blutkonzentrationen von 3 - 13 % erforderlich seien:

Morris u. M. errechneten, daß erst bei 5 - 20 mg/Hb/g Stuhl (entspricht ca. 33 - 133 mg Vollblut/g Stuhl bzw. 3 - 13 %) 60 % der Haemocult-Proben positiv gewesen seien, 90 %ig positiver Testausfall hätte sogar 20 mg Hb/g Stuhl und mehr vorausgesetzt.

Auch Stroehlein u. M. vermeinten, bei einem Blutgehalt des Stuhls von 5 - 9,9 % nur 33 % positiver Tests, bei 10 - 14,9 % 67 % und bei 15 - 29,9 % Blutgehalt erst 85 % positiver Resultate erzielt zu haben (192). Anders ausgedrückt: Sogar bei einem an Blutwurst erinnernden Blutgehalt von 25 % wären demnach noch 15 % aller Tests negativ gewesen!

In-vitro-Versuche, die uns aus persönlichen Mitteilungen bekannt wurden, hatten ergeben, daß Blutkonzentrationen von 0,2 % (1 : 500) negativ, solche von 0,6 % (1 : 167) jedoch zu etwa 50 % positiven Resultaten geführt hätten. Freilich gehen in derartige Versuche recht viele Unbekannte (Hämolysegrad, bakterieller Abbau, Wassergehalt u.a.m.) ein, so daß bei ähnlichen Serien teilweise widersprechende Ergebnisse verzeichnet wurden (43).

Eine methodisch unanfechtbare experimentelle Messung der in vivo erzielbaren Nachweisempfindlichkeit steht jedenfalls noch aus. Bisherige Angaben bewegen sich zwischen ca. 1 : 170 und 1 : 5000 (Vollblut:Stuhlmasse).

Als geeignete Referenzmethode, diesen unbefriedigenden Zustand zu beenden, würden wir spektroskopische Hämoglobinnachweismethoden wie die von Snapper (83/97) vorschlagen.

Andere Ergebnisse der Gruppen um Ostrow, Morris und Stroehlein sind im Gegensatz zu ihren Spekulationen über die Sensivität verlässlich und aufschlußreich:

-Übereinstimmung herrscht darüber, daß die modifizierte Guajak-Methode nur noch ein Viertel der Empfindlichkeit der älteren Methoden mit Guajaktinktur und o-Tolidin aufweist und dementsprechend die Zahl von falsch-positiven Resultaten dramatisch gesenkt werden konnte.

-Als gesichert können insbesondere die Angaben über die für einen positiven Testausgang notwendigen intestinalen Blutverluste (bzw. deren Imitation durch orale Blutgabe) gelten: Unterhalb von 2 ml/Tag fanden Stroehlein u. M. 7 % positiver Tests, bei 2,1 - 4,9 ml 22 %, bei 5 - 9,9 ml 40 %, bei 10 - 19,9 ml 61 %, bei 20 - 29,9 ml 82 %, bei 30 - 39,9 ml 93 % und bei höheren intestinalen Blutverlusten 96 % positiver Resultate. Es ist anzunehmen, daß bei Blutungen im Dickdarmbereich diese für den gesamten GI-Trakt ermittelten Blutmengen erheblich unterboten werden können.

Von Greeger (78) stammt der Hinweis, daß ältere von ihm verwendete Chargen eine höhere Empfindlichkeit aufgewiesen hätten; er teilt leider weder mit, seit wann die Nachweisschwelle reduziert worden ist, noch, um welche (semi) quantitativen Werte es sich damals gehandelt hatte.

Es ist uns nicht bekannt, ob ansonsten Differenzen zwischen den amerikanischen und den deutschen oder zwischen den Chargen unterschiedlicher Produktionsjahre bestanden haben oder bestehen.

7.2. Die Spezifität

Ein im biochemischen Sinn streng spezifischer Blutnachweis ist durch Peroxidase-Tests aus bereits erwähnten Gründen prinzipiell unmöglich.

Freilich gibt es genügend Indizien dafür, daß eine erheblich gesteigerte Peroxidaseaktivität im Stuhl überwiegend durch Blut verursacht sein dürfte, so daß Spezifität in dem Maße möglich wird, in dem ein möglichst großer Abstand zwischen

der eingestellten Empfindlichkeitsschwelle einerseits und dem Störpegel stets vorhandener Fremdperoxidasen⁺⁾ andererseits eingehalten werden kann.

Diese Distanz und damit die Spezifität kann im Prinzip durch folgende Maßnahmen vergrößert werden:

1. Man reduziert die Empfindlichkeit. Wie oben erwähnt ist der modifizierte Guajaktest nur noch ein Viertel so empfindlich wie ältere Peroxidasetests; eine weitere Reduktion würde auf Kosten von vermehrt falsch-negativen Befunden gehen.
2. Man versucht, die Konzentration der Fremdperoxidasen durch geeignete Diätrestriktionen herabzusetzen.
3. Man provoziert potentiell vorhandene Läsionen durch mechanische Alteration (Gabe von Nüssen, Vollkornbrot o.ä.) und/oder rohfaserreiche stark peristaltikanregende Kost zur Blutung.

Die meisten Autoren haben in Anlehnung an die Empfehlungen des Herstellers versucht, durch eine Kombination von auf 2 und 3 beruhenden Diätvorschriften eine ausreichende Spezifität zu sichern, wobei freilich die Wirksamkeit und Notwendigkeit der einzelnen Vorschläge lebhaft umstritten sind:

Greegor (74/75), Hastings (91) und Glober u. M. (62) hatten in ihrem Nachtest einen Tag vor und während der 3 Testtage alle Arten von Fleisch einschließlich Geflügel, Wurst und Fisch verboten und gleichzeitig den Probanden den reichlichen Verzehr von Gemüse (roh und gekocht), Obst, Erdnüssen und Vollkornbrot angeordnet.

Die meisten europäischen Autoren - auch wir selbst - hatten den revidierten Herstellerempfehlungen folgend eine weniger puritanische Diät verordnet, in der nur rohes und halbrohes

⁺⁾ Neben diesem aus Vegetabilien, Myoglobin u.ä. stammenden Fremdperoxidasen gibt es einen ähnlichen Störpegel durch Blut exogener (Fleisch) oder endogener Herkunft (physiologische Blutverluste), der jedoch nicht die Spezifität, sondern die Validität beeinträchtigt und deswegen dort erörtert wird.

Aus pragmatischen Gründen soll Tierblut abweichend davon unter Fremdperoxidasen subsumiert werden.

Fleisch (Steaks, Tartar, Wild) und ähnliche Produkte (Salami, Rohwurst) untersagt, "weißes Fleisch" von gut gegarten Hähnchen und Fisch aber gestattet war; zusätzlich sollten viel Rohkost und Nüsse verzehrt werden. (Eine Übersicht über die verschiedenen Diätvorschriften vermittelt Tabelle 24).

Nachdem Feifel u. M. (37/38) mitgeteilt hatten, daß Versuchspersonen ohne Diät keine auffällig hohen Positivquoten und bei anderen Probanden auch Verzehr von Tartar und Salami zu keinen Farbreaktionen geführt hatten, verzichtete der Hersteller ganz auf das Fleischverbot und forderte seitdem nur noch zum Rohkost- und Nußverzehr auf (81).

Welche experimentellen Befunde und Überlegungen stützen nun die jeweiligen Diätvorschriften oder lassen diese zweifelhaft erscheinen?

7.2.1. Die Einhaltung von Diätvorschriften

Erste Voraussetzung jeglicher Wirksamkeit von Diätempfehlungen ist schlicht deren Befolgung durch die Testteilnehmer. - Diese trivial anmutende Tatsache ist leider kaum problematisiert worden, obwohl viele Autoren durchaus mitteilen, daß sie über das tatsächliche EBverhalten ihrer Probanden nichts sicheres wüßten.

Hält man sich vor Augen, daß ärztlich verordnete Arzneimittel bekanntlich nur von maximal 2/3 aller Patienten einigermaßen regelmäßig eingenommen werden und nur eine Minderheit sich ganz strikt an alle diesbezüglichen Anordnungen hält, wird man asketischen Diätvorschriften erst recht nur begrenzten Erfolg einräumen können.

Auch was die Vorschläge zum Rohkostverzehr anbelangt, haben wir erhebliche Zweifel an deren Effektivität: Angesichts der weitverbreiteten extrem rohkostarmen Ernährungsgewohnheiten muß befürchtet werden, daß auch die kooperativsten Probanden glauben, diese Vorschrift durch einige Äpfel und ein zusätzliches Schälchen Salat erfüllt zu haben. Strebt man dagegen eine wirklich signifikante Steigerung der Peristaltik an, so sind relativ große Rohkostmengen erforderlich, die aus den beige-packten Testanleitungen nicht ersichtlich sind.

Nach eigenen Erfahrungen in der Diätschulung von medizinischen Laien wäre eine Reihe von ganz konkreten und vor allem quantifizierten Vorschlägen notwendig, um wenigstens den willigen Testteilnehmern eine tatsächlich stark dickdarmfüllende Diät zu ermöglichen.

Obwohl exakte Untersuchungen dazu fehlen⁺⁾ , wird man bei den Haemocult-Studien, zumindest bei denen außerhalb von Krankenhäusern, davon ausgehen müssen, daß die jeweiligen Diätvorschriften höchstens von 50 % der Probanden befolgt wurden, wobei dazu nicht nur mangelnde Bereitschaft zum Fleischverzicht, sondern auch semantische Probleme durch vage Empfehlungen oder wie bei Kantinenbenutzern auch andere praktische Hindernisse beigetragen haben dürften.

7.2.2. Notwendige Diätdauer

Eine weitere Voraussetzung zur Beurteilung von Diätvorschriften ist die Rekapitulation von durchschnittlichen Magen-Darm-Passagezeiten, die empirisch gut gesichert sind:

Pichotka zufolge passiert bei 0,8 % der Versuchspersonen die Nahrung innerhalb von 24 h den gesamten GI-Trakt; bei 28,5 % dauert dies bis 48 h, bei 52 % bis 72 h, bei 13,5 % bis 96 h und bei 4 % noch länger (160).

⁺⁾ Wir haben bei unserer Studie versucht, wenigstens einige empirische Daten zu diesem Problem zu gewinnen: Die meisten Teilnehmer hatten das Datum ihrer Stuhlprobe in ein dafür vorgesehenes Feld auf den Testbriefchen vermerkt. Da wir den Ausgabetermin aus der laufenden Nummer ersehen konnten, konnten wir die Einhaltung der dreitägigen Wartefrist kontrollieren: 15,6 % der guajakpositiven Probanden hatten demnach ihre erste Stuhlprobe bereits am Ausgabetag oder einen Tag später angefertigt, so daß zumindest eine wirksame Diät (Passagezeiten!) nahezu ausgeschlossen war. Bei guajaknegativen Probanden haben wir nur eine Quote von 1,3 % nicht eingehaltener Wartezeiten registriert. Bei letzteren mögen uns freilich Flüchtighkeitsfehler unterlaufen sein, weswegen wir diese Quote sicherheitshalber erheblich höher einschätzen.

Trotzdem können diese Zahlen als Indiz für eine gewisse Bedeutung von Diätfehlern gewertet werden.

Es ist einleuchtend, daß unter diesen Umständen eine erst am Vortag beginnende Diät wie bei Greegor und Hastings weitgehend wirkungslos bleiben muß. Aber auch die hierzulande übliche dreitägige Diätperiode vor Testbeginn ist für rund 20 % der Teilnehmer zu kurz angesetzt. (Die eher langsameren Passagezeiten älterer Personen dürften durch die Rohkost kompensiert werden).

7.2.3. Bedeutung exogener Peroxidasen

Eine Sichtung der labormedizinischen Handbücher und empirischer Arbeiten zum Problem der mit der Nahrung zugeführten Fremdperoxidasen vermittelt folgendes Bild (27/83/97/114/127/128/132/137):

- Den höchsten Peroxidasegehalt hat offensichtlich Blut, das ca. 35 mal aktiver ist als der für seinen hohen Gehalt bekannte frische Meerrettich. Frischbluthaltige "rote" Fleischarten werden regelmäßig als besonders peroxidasewirksam eingestuft, wozu natürlich auch Myoglobin beiträgt. Bei "weißem Fleisch", Fisch und Geflügel, werden erheblich niedrigere Werte ermittelt.

- Alle Peroxidasen sind sehr thermolabil. Allerdings reicht kürzeres Erhitzen nicht aus, um sie restlos zu inaktivieren: Blut hat nach fünfminütigem Kochen immer noch die katalytische Fähigkeit der aktivsten Gemüsearten (127). Auch Karotten sollen relativ thermostabile Peroxidasen haben (104).

- Von zahlreichen entsprechend wirksamen Vegetabilien werden am häufigsten Tomaten, Meerrettich, Gelbe Rüben, Spinat und chlorophyllhaltige Grüngemüse aufgeführt, vom Obst besonders die Bananen.

Allerdings schwanken viele Angaben von Autor zu Autor und sind mitunter keineswegs widerspruchsfrei. Quantifizierende systematische Untersuchungen von rohen und gekochten Nahrungsmitteln auf Peroxidaseaktivität existieren nur in Ansätzen (127).

Für unsere Fragestellung ist freilich weniger der Enzymgehalt der aufgenommenen Nahrung, sondern die in den Faeces noch verbliebene Aktivität exogener Peroxidasen entscheidend.

Hier muß mit einem zusätzlichen Unsicherheitsfaktor, der individuell und je nach Aufschließbarkeit der Nahrung etwas schwankenden Eiweißverdauungsquote, gerechnet werden: Würden beispielsweise statt 99,5 % nur noch 95 % der Proteine verdaut werden, müßte der Pegel persistierender Peroxidasen zehnmal so hoch liegen.

Illingworth (104), Ostrow u. M. (157) und Greegor (73/74) hatten mit relativ empfindlichen Verfahren - o-Tolidin-Streifen bzw. Guajaktinktur - übereinstimmend die Erfahrung gemacht, daß falsch-positive Testergebnisse nach einer fleischfreien Ernährung auf die Hälfte bis auf ein Drittel reduziert werden konnten.

Die erheblich verringerte Sensivität der modifizierten Guajakmethode hat freilich den Abstand zum Störpegel vervierfacht, so daß diese Ergebnisse nicht ungeprüft übernommen werden können.

Für eine immer noch vorhandene Beeinträchtigung des Haemocult-Tests durch Fremdperoxidasen sprechen jedoch folgende Beobachtungen:

1. Wie Tabelle 24 zeigt, hat es in allen Guajakstudien falsch-positive Resultate gegeben - im Durchschnitt um 25 % - und zwar auch dann, wenn lückenlose Nachuntersuchungen durchgeführt werden konnten.
2. Stroehlein u. M. fanden auch beim isotopendiagnostisch gesicherten Ausschluß von gastrointestinalen Blutverlusten bzw. bei noch physiologischen Blutverlusten bis zu 2 ml/Tag bei 7 - 8 % positive Resultate (192). Morris u. M. kamen bei ähnlicher Methodik zu 12 % falsch-positiven Tests (141).
3. Von 344 ohne Diät positiven Probanden waren in der Studie von Globler und Peskoe (62) unter strikten Diätbedingungen nur noch 15,4 %, also nur noch ein Sechstel positiv geblieben. Sogar wenn man alle nur denkbaren Faktoren berücksichtigt (Sensitivitätsminderung durch Verdünnungseffekt der Rohfasern, relativ höhere Empfindlichkeit früherer Chargen, eventuell besondere Ernährungsgewohnheiten des untersuchten japanischstämmigen Samples u.a.m.), an einer signifikanten Steigerung der Spezifität durch diätische Eliminierung von Fremdperoxidasen kann schwer gezweifelt werden.

Die Ergebnisse von Feifel u. M. (37/38) können beim genaueren Hinsehen obige Feststellungen nicht stichhaltig widerlegen:

Die Autoren hatten zunächst an 2 studentische Probandengruppen ($n = 24$ bzw. 40) neben Normalkost 50 g Salami respektive 200 g Tartar 24 h vor Testbeginn verabreicht. Überschlagsmäßig läßt sich für die Wurst ein Blutgehalt von maximal 5 g, für den Tartar von maximal 8 g errechnen. - Die applizierte Dosis liegt somit weit unter der von Ostrow u. M. ermittelten Menge für sicheren bzw. 50% positiven Testausfall (25 g und mehr bzw. $15 - 20$ g oral zugeführtes Blut), woran auch das weitaus katalytisch schwächer aktive Myoglobin wenig ändert.

Davon abgesehen war die Zahl der Versuchspersonen für zuverlässige Resultate bei weitem zu niedrig; die Passagezeiten waren wieder unterschätzt worden; schließlich dürften jugendliche Probanden bessere Verdauungsleistungen aufweisen als Personen im eigentlichen Testalter jenseits von 45 Jahren. Warum die Autoren ihre im Vergleich zu deftigen Schlachtplatten oder einem großen Medium Steak homöopathisch wirkende Probekost ausgerechnet als "Provokationsdiät" bezeichnen, ist nicht recht nachvollziehbar.

Einige Testergebnisse wirken ziemlich atypisch: Unter ihren insgesamt 356 Probanden unter 45 Jahren war nur ein einziger positiver Test aufgetreten ($= 0,28\%$) - wohlgemerkt bei Normal- oder "Provokations"kost. Bei 759 altersmäßig vergleichbaren Personen hatten dagegen Hastings $5,3\%$ und wir bei 987 Teilnehmern $2,13\%$ positiver Resultate registriert, auch Riedel ($166/167$) berichtet über relativ hohe Quoten bei jüngeren Probandinnen. Die um eine Zehnerpotenz niedrigeren Zahlen von Feifel u. M. deuten an, daß deren Testserien - sei es durch besondere Auswertemodalitäten, sei es durch andere Chargen - ungewöhnlich unempfindlich ausgefallen sind. Die normal anmutenden Quoten ihrer älteren ohne Diät getesteten Probanden hätten unter solchen Umständen keine sonderliche Beweiskraft, die Irrelevanz von Diätvorschriften zu demonstrieren. - Sie

müssen auch zugestehen, daß von 16⁺) zunächst positiven Personen bei unter Diätbedingungen vorgenommenen Nachtests nur noch 6 weiterhin positiv geblieben waren.

Bei kritischer Sichtung muß konstatiert werden, daß der Stand empirisch wirklich gesicherten Wissens über die Relevanz von Fremdperoxidasen für den modifizierten Guajaktest ziemlich bescheiden ist.

7.2.4. Die Bedeutung einer stark dickdarmfüllenden und -alterierenden Kost

Während in älteren Publikationen das Hauptaugenmerk bei der Diät auf die Reduktion von Fremdperoxidasen gerichtet war, überwiegen gegenwärtig Empfehlungen zur peristaltikanregenden Kost (65/66). Theoretisch ist die Vorstellung durchaus plausibel, dadurch potentielle Läsionen zur Blutung zu provozieren.

Allerdings sehen wir auch einige Probleme:

Einerseits führt die dadurch hervorgerufene Vermehrung der Stuhlmasse zu einer Verdünnung des nachzuweisenden Blutes, andererseits wird auch die Passagezeit reduziert, mithin das Hämoglobin nicht so lange bakterieller Zersetzung ausgesetzt. Auch wenn Vegetabilien geringere Peroxidase-Aktivitäten haben als (Tier-)Blut, ist ihre Rolle bei der öfters berichteten Empfindlichkeitssteigerung bzw. Reduktion von falsch-negativen Tests nicht klar.

Es ist denkbar, daß durch eine Addition von Pflanzenperoxidasen mit ansonsten unterschwelligen Blutmengen dieser Effekt verursacht sein könnte.

Insgesamt ist also auch bei diesem Aspekt der Diätvorschriften zu konstatieren, daß klinische Impressionen vorherrschen und experimentell gesicherte Daten rar sind.

Was nun die alterierende Diät anbelangt, konnten Dehyle u. M. bei Gabe von 50 g Nüssen eine deutliche Reduktion von vorher recht hohen falsch-negativen Befunden registrieren (22). Ihre

+) Vergleiche dazu die 20 mal so hohe Fallzahl von mit und ohne Diät getesteten Probanden bei Glover und Peskoe! (62).

recht niedrigen Fallzahlen relativieren jedoch die Beweiskraft ihrer an sich einleuchtenden Vorschläge.

7.2.5. Sonstige Störfaktoren

Hohe Ascorbinsäuredosen können nach Jaffe u. M. (106) falsch-negative Tests zur Folge haben. - Eisenpräparate haben nach Morris u. M. (141) offensichtlich keinen Einfluß. - Letztere geben an, daß Laxantien die Zahl falsch-negativer Tests reduzieren, was vielleicht auch durch vermehrte Peristaltik erklärbar ist. (-Salicylate und Antikoagulantien werden später besprochen.)

7.2.6. Zusammenfassung

Faßt man die oben abgehandelten Aspekte des Spezifitätsproblems zusammen, drängt sich folgender Eindruck auf.

1. Methodisch und experimentell solide abgesicherte Erkenntnisse über die Spezifität der modifizierten Guajakmethode sind noch stark lückenhaft.
2. Die Mehrzahl der Indizien sprechen zwar für eine mehr oder weniger hohe Wirksamkeit sowohl einer Reduktion von störenden Fremdperoxidasen durch eine genügend (!) lange Ernährung frei zumindest von rohen und halbrohen Fleisch (-produkten) als auch einer stark dickdarmfüllenden und -alterierenden Kost.

Quantifizierte, verlässliche Angaben über den Effekt derartiger Diätmaßnahmen und somit deren definitive Beurteilung, sind jedoch derzeit noch nicht möglich.

3. Die Einhaltung von Diätvorschriften unter Praxisbedingungen ist faktisch nicht kontrollierbar.
Die tatsächliche Befolgung von wie auch immer gearteten Kostvorschlägen sollte illusionslos eingeschätzt werden.

7.3. Die Validität

Die modifizierte Guajakmethode ist in dem Maße valide, wie die angestrebte Aussage über die Anwesenheit "pathologischen

Blutes" von physiologisch vorhandenem Blut nicht beeinträchtigt wird. Es kommt also wieder auf eine möglichst große Distanz zwischen eingestellter Nachweisschwelle und dem Störpegel von physiologischen oder medikamentös bedingten faecalen Blutkonzentrationen an. (Ein anderer Aspekt der Validität, die Trennschärfe zwischen Bagatellerkrankungen und Tumoren und Polypen wird später erörtert.)

7.3.1. Die zumeist mit der Cr^{51} -Methode ermittelten physiologischen Blutverluste im Magen-Darmtrakt werden recht einheitlich mit 0,1 - 1,5 ml/Tag angegeben (23/63). Soweit das Blut aus dem oberen GI-Trakt stammt, darf wie bei oraler Applikation mit einer sehr hohen Rückresorption gerechnet werden, zumal die von Ostrow für orales Blut ermittelte Nachweisschwelle von 15 - 25 ml weit unterschritten wird. Physiologische Blutverluste im Dickdarm, die nicht mehr verdaut werden, dürften minimal sein.

7.3.2. Größere Probleme bereiten dagegen die Salicylate (= ASS), die bekanntlich zu einer signifikanten Steigerung der normalen intestinalen Blutverluste führen: Nach (zumeist 3 g) applizierter ASS werden übereinstimmend Durchschnittswerte zwischen 2 und 8 ml/24 h gemessen, wobei einzelne Versuchspersonen weit höhere Werte bis zu 31 ml (159) oder sogar über 100 ml (134) erreichen können (117/118/146/162/201). Gleichzeitiger hochprozentiger Alkoholgenuß kann diese Wirkung noch verstärken (23/118/146).

Falsch-positive Tests sind also durchaus denkbar, weswegen z.B. Gnauck entsprechende Medikamente verboten hatte (63). Freileich ist eine solche Anordnung den Probanden schwer zu vermitteln (wer weiß schon, was Salicylate sind!) und schon gar nicht nachkontrollierbar.

Empirische Daten werden in der Guajaktest-Literatur nicht mitgeteilt, so daß wir nur auf eigene Ergebnisse zurückgreifen können (siehe Tabelle 15 ff. und Seite 75):

Unsere guajakpositiven Testteilnehmer hatten zwar eine ca. 50 % höhere ASS-Einnahme vermerkt, diese Differenz war je-

doch nicht signifikant (bei den "weichen Daten" über andere Antipyretika/Analgetika, die ebenfalls ca. 50 % häufiger eingenommen worden waren, wurde auf den χ^2 -Test verzichtet).

Übrigens wäre sogar eine signifikante Korrelation noch kein stringenter Beweis, da auch die häufigeren Schmerzzustände der Guajakpositiven (siehe Tabelle 27) einen höheren Analgetikaverbrauch induziert haben könnte.

Von Einzelfällen abgesehen, scheint insgesamt die zumeist niedrig dosierte ASS-Einnahme die Validität des modifizierten Guajaktests nicht nennenswert zu beeinträchtigen. Da einer unserer 3 Teilnehmer ohne nachweisbare Blutungsquelle im Testzeitraum 6 Grippetabletten mit zusammen 1,35 g ASS eingenommen hatte, dürfte sich bei einschlägiger Pharamanese vor aufwendigeren Untersuchungen eine Wiederholung des Guajaktests empfehlen.

7.3.3. Neben ASS werden auch Phenylbutazon, Indometacin, Pyrazolon und ähnliche Medikamente als Ursache gesteigerter intestinaler Blutverluste genannt (134). Die mit ASS gemachten Erfahrungen dürften auf sie übertragbar sein.

7.3.4. Bei Patienten, die unter Antikoagulantientherapie standen, war bisher eine Anwendung des Guajaktests nicht für sinnvoll gehalten worden (26). Zu unserer eigenen Überraschung konnten wir die Erfahrung machen, daß 90 % der Marcumar^R-Patienten negative Testresultate aufwiesen, mehr noch unter den 3 guajakpositiven hatte sich ein Karzinomträger und ein Patient mit multiplen Adenomen gefunden. Man braucht also diesen Personenkreis nicht vom Guajakscreening auszuschließen, wenn auch wegen der verminderten Aussagekraft positive Ergebnisse anders interpretiert werden müssen.

Man kann also zusammenfassend sagen, daß physiologische oder durch gängige Antirheumatika/Analgetika verursachte intestinale Blutverluste im Regelfall keine nennenswerten Testverfälschung bedingen. Bisher noch kasuistische Erfahrungen

lassen vermuten, daß unter Antikoagulantientherapie zwar die Sensivität erhöht ist (Provokationsmethode für Läsionen), dies aber auf Kosten der Validität gehen dürfte, da auch absolut minimale Bagatellbefunde ohne jeden Krankheitswert bluten dürften. Dies leitet über zu der klinischen Trennschärfe zwischen wichtigen und relevanten Erkrankungen, die jedoch an anderer Stelle systematisch erörtert werden soll.

7.4. Die Reliabilität

Voraussetzung zu reproduzierbaren Ergebnissen wäre eine gleichmäßig hohe Qualität der Testmaterialien selbst, eine "Repräsentanz" der Proben für die inhomogenen Faeces, die Unempfindlichkeit gegenüber verschiedenartigen Modalitäten beim Auftragen (Probenentnahme, Menge), eine unter Praxisbedingungen ausreichende Lager- und Temperaturstabilität der Teststreifen und eine standardisierte Auswertung.

7.4.1. Haltbarkeit und Qualität der Reagentien

Der Hersteller verspricht eine Haltbarkeit der guajakimprägnierten Testbriefchen von etwa drei Jahren (Verfallsmonat aufgedruckt), sofern hohe Temperaturen, direktes Sonnenlicht und UV-Strahlen vermieden werden. Der Literatur sind bisher noch keine Hinweise auf Qualitätsschwankungen oder sonstige Mängel zu entnehmen.

Bei den beigegepackten Entwicklerfläschchen mußte der Labormediziner Kutter allerdings die Erfahrung machen, daß "mehrfach in ungeöffneten Fläschchen nur noch Spuren von H_2O_2 " enthalten waren (128).

Vereinzelte Beobachtungen dürfen nicht überbewertet werden, berechtigen aber zur Skepsis gegen den Stabilisator und die lichtdurchlässigen Plastikfläschchen, in denen eine so labile Substanz wie Wasserstoffperoxid sich jahrelang halten soll. Zumindest bei experimentellen und wissenschaftlichen Arbeiten sollte ein ausreichender Peroxidgehalt überprüft werden, um mögliche Fehlerquellen zu eliminieren.

7.4.2. Chargenunterschiede

Wir hatten bereits auf Seite 90 Greegors leider recht knappe Mitteilung über höhere Empfindlichkeit von frühen Versuchschargen vor Aufnahme der Serienproduktion erwähnt (78). Weitere Änderungen am Testmaterial werden in der Literatur nicht erwähnt, sind aber nicht auszuschließen.

7.4.3. "Repräsentanz" der Probenentnahme

Im Gegensatz zum gut durchmischten Dünndarminhalt sind die Dickdarmafeces viel weniger homogen. Die winzigen Stichproben - es werden ja nur ca. 2 Tausendstel der täglichen Stuhlmenge entnommen und getestet - sind deswegen alles andere als repräsentativ, woraus folgt, daß die Zuverlässigkeit ganz entscheidend von der Zahl der untersuchten Einzelproben abhängig ist.

Diesem Umstand wird zwar durch das übliche dreitägige Testen etwas Rechnung getragen, die in der bis 1977 in der Gebrauchsanleitung enthaltene Anordnung, auf jedes Guajakbriefchen zwei von verschiedenen Stellen stammende Proben nebeneinander auszustreichen, ist jedoch nur sporadisch befolgt worden.

Die später in den Handel gebrachten Testbriefchen weisen zwei Fenster auf, was sicher eine erhebliche Verbesserung darstellt. Da diese Modifikation die Ausbeute an positiven Befunden erhöhen dürfte, ist die Vergleichbarkeit mit den vermittels der älteren Briefchen gewonnenen Ergebnisse eingeschränkt: Die Studien von Greegor, Hastings und Globber, bei denen jeweils 3 x 2 Proben untersucht wurden, weisen stets höhere Quoten auf als deutsche, bei denen nur 3 Proben die Regel waren (vgl. Tabelle 24).

Leider wird in der Literatur nur selten erwähnt, wieviele positive (Einzel) Tests Karzinome jeweils verursacht hatten. Soweit entsprechende Angaben vorliegen (63/91, eigene Ergebnisse), hatten 28 % aller Karzinome und 60 % aller Adenome nur ein einziges Mal positive Tests verursacht. Unter diesen

Umständen ist eine ausreichende Repräsentanz auch bei Erhöhung auf 6 Stichproben zumindest solange anzuzweifeln, solange experimentelle Untersuchungen mit erheblich höherer Stichprobenzahl keine relevanten Änderungen im Gesamtergebnis mehr bringen sollten.

Das von kolorektalen Läsionen abgestreifte Blut dürfte häufig in Form von Auflagerungen auf der Kotsäule vorliegen. Eine oberflächliche Probenentnahme läuft deswegen auf eine Art Anreicherungsverfahren hinaus, das zwar im Hinblick auf eine höhere Distanz zum Störpegel und hinsichtlich größerer Sensivität nicht unvorteilhaft erscheint, aber möglicherweise zu signifikanten Unterschieden zwischen Probanden führen könnte, die ihre Proben entweder stets vom Inneren oder stets von der Oberfläche entnommen haben. Ob zur Sicherung vergleichbarer Testergebnisse eventuell detaillierte Anweisungen zum Entnahmemodus erforderlich sind (z.B. jeweils eine Probe von innen und außen), kann erst nach experimenteller Klärung gesagt werden.

Die von uns festgestellten beachtlichen Größenschwankungen der Stuhlproben im Verhältnis von 1 : 20 (siehe S. 20) sind leider kaum im Hinblick auf mögliche Testauswirkungen diskutiert worden.⁺⁾ Uns scheint jedenfalls plausibel, daß trotz gleicher Hämoglobinkonzentration Proben von 0,1 g gegenüber zehnmal größeren Ausstrichen stark unterschiedliche Farbreaktionen erzeugen, was mindestens bei Grenzbefunden zu entgegengesetzter Bewertung führen dürfte.

Systematische Untersuchungen, welche Mindeststuhlmengen für aussagekräftige Tests erforderlich sind oder ob man bei kleinen, mittleren bzw. großen Ausstrichen den Auswertemaßstab entsprechend variieren müßte, stehen noch aus.

+) Gnauck erwähnt zwar neuerdings die Tatsache (66), daß nach seiner Erfahrung von immerhin bis zu 50 % seiner Probanden nur "hauchdünne Stuhlabstriche" angefertigt worden wären; da er dringend eine Änderung der Testanweisung zur Eliminierung derartiger Kleinstproben anrät, scheint auch er Zweifel an deren Aussagekraft zu hegen. Leider gibt er keinerlei (semi)quantitative Hinweise etwa derart, von welchen Größenordnungen abwärts mit verlässlichen Angaben nicht mehr gerechnet werden darf.

7.4.4. Lagerstabilität, Abhängigkeit von Lagertemperaturen und Feuchtigkeitsgehalt

Über die Lager- und Temperaturstabilität teilten Ostrow u. M. (157) folgende experimentelle Ergebnisse mit:

Nach 5 - 8tägiger Lagerung bei 4° C. hatten sich bei 7 % der erneut untersuchten Stuhlproben Änderungen im Testresultat ergeben (Differenz nicht signifikant). Für Screeningzwecke allein maßgeblich ist jedoch das Verhalten bei Zimmertemperatur: Die Konversionsraten lagen dabei bei 21 % (15 % positiv zu negativ, 6 % negativ zu positiv; Signifikanzniveau nicht ersichtlich).

Diese Resultate wurden sowohl im Trend (überwiegend abnehmende Zahl positiver Tests) als auch größenordnungsmäßig von Morris u. M. (141) bestätigt, die registriert hatten, daß bereits nach zwei Tagen Lagerung bei Raumtemperatur 14 % der anfänglich positiven Proben nicht mehr reagierten, während 3 % der anfänglich negativen später positiv gewesen wären.

Demgegenüber verzeichneten Stroehlein u. M. (192) bei ungefähr 500 Stuhlproben nach einer 3 - 10tägigen Lagerung bei Raumtemperatur nur 1 ursprünglich negative Probe, die nach positiv konvertiert war. Die gleichen Autoren mußten freilich später die Erfahrung machen, daß nach 4tägiger Lagerung bei Raumtemperatur nicht weniger als 40 % der anfänglich positiven Stuhlproben negativ geworden waren (193).

Trotz der relativ ähnlichen empirischen Vorgehensweise sind die von den erwähnten Forschungsteams vorgelegten Ergebnisse also recht widersprüchlich, ohne daß dafür eine plausible Erklärung sich anbieten würde.

Sollten Ostrow und Morris recht behalten, wäre mit einer bedenklich niedrigen Testreteststabilität von ungefähr 80 % zu rechnen. Da in der Praxis vielfach mit längeren Lagerzeiten und - etwa in sonnenbeschienenen Briefkästen im Hochsommer - auch mit weitaus höheren Temperaturen gerechnet werden muß, wären durchaus noch wesentlich unzuverlässigere Ergebnisse denkbar.

Bis zur definitiven experimentellen Klärung wird man jedenfalls gut daran tun, den modifizierten Guajaktest vorzugsweise in der kalten Jahreszeit durchführen zu lassen und einlaufendes Testmaterial entweder postwendend zu verarbeiten oder es wenigstens bei Kühlschranktemperaturen aufzubewahren. +)

7.4.5. Standardisierung der Auswertung

Ostrow u. M. gaben an, daß die Farbreaktion in 96 von 100 Fällen durch zwei verschiedene Auswerter gleich interpretiert worden wären (157).

Eine zwischen verschiedenen Laboratorien oder Arbeitsgruppen standardisierte Auswertung mußte bisher schon daran scheitern, daß weder Hersteller noch Autoren hinreichend präzise Angaben über Bewertungskriterien geliefert haben.

Der Produzent beschränkt sich in seinen Anleitungen auf die lapidare Mitteilung: "Positiver Test - Blaufärbung innerhalb von 30 Sekunden. Negativer Test - keine Blaufärbung" (80/81). Wer aus dem bis vor kurzem beigegefügteten Farbfoto Aufschluß über Farbton, Mindestdurchmesser des Reaktionsfeldes oder sonstige Charakteristika erhofft hatte, war mehr irregeführt als zutreffend informiert (80): Anstelle des für die frische Guajakreaktion typischen satten Blaus mit dem auffälligen Phänomen des pseudopodienartigen Auslaufens der anfänglich scharf begrenzten Farbe in die Peripherie zeigte das Firmenfoto nur einen aquarellartig-verwaschenen blaßblauen Farbring (14 mm Ø), der einer schon in fortgeschrittener Rückbildung begriffenen Reaktion eine halbe Stunde nach dem Test weitaus ähnlicher war als einem typischen Test kurz nach dem Farbumschlag.

+) Die Durchführung unserer Testaktion im Januar und Februar, die relativ kühle Lagerung und die überwiegend zügige Verarbeitung dürften sich günstig auf die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse ausgewirkt haben.

Nach einer vorläufigen Mitteilung von Wells u. M. scheint auch der Feuchtigkeitsgehalt der Proben Einfluß auf das Testresultat zu haben: Nach Zugabe von 2 Tropfen Wasser soll die Zahl von falsch-negativen Tests zurückgegangen sein (206).

Die Folgen sind nicht ausgeblieben. Gnauck (63) schrieb etwa noch ausdrücklich, daß "grünliche Reaktionen ... als negativ zu bewerten (sind)", der Labormediziner Dulce hielt dagegen "blaugrüne Färbung" für typisch (25), während Ostrow u. M. blaugrüne Reaktionen wiederum anders als "schwach-positiv" eingestuft hatten (157).

Eine geschickte Laborantin könnte sich mit einem hämolysierten eingetrockneten Blutstropfen auch ohne Hilfestellung einen gewissen Eindruck verschaffen. Aber ob man den Schwellenwert beim Durchmesser von 25 mm (wie beim Foto in den Neuaufgaben der Anleitung, das übrigens endlich eine typische Guajakreaktion zeigt (81)), bei 14 mm (wie beim alten Bild), bei 5 mm oder noch darunter ansetzen sollte, ob man dabei eventuell die Größe der Stuhlprobe mitberücksichtigen soll, darüber existieren keinerlei konkreten Literaturangaben.^{+) -} Den einzelnen Auswertern oder Arbeitsgruppen war deswegen gar nichts anderes übrig geblieben, als relativ willkürlich am Anfang einen individuellen Schwellenwert festzulegen, der unter sehr günstigen Umständen durchaus mit 96 %iger Genauigkeit reproduzierbar sein mochte, sich nichtsdestoweniger von den Maßstäben anderer Labors - wie die wohlgemerkt auch bei ausgesprochen ähnlichen Kollektiven in weiten Grenzen schwankenden Guajakergebnisse andeuten - wahrscheinlich um $\pm 100\%$ unterscheiden konnte.

Dabei war es bereits Hastings aufgefallen, daß von den 4 in seine Aktion eingeschalteten Laboratorien eines 59 %, die anderen 3 zusammen nur 41 % aller positiven Testergebnisse seiner Feldstudie geliefert hatten, was der Autor u.a. auf unterschiedliche Interpretationen zurückgeführt hatte (91). Leider ist diese Beobachtung in der Folgezeit völlig in Vergessenheit geraten. Die Reliabilität der Methode bei unabhängig voneinander arbeitenden Auswertern ist jedenfalls nicht mehr problematisiert noch gar empirisch untersucht worden!

^{+) Der Hersteller hat inzwischen diese Schwachstelle erkannt und bemüht sich durch Lieferung von speziell präparierten Versuchsproben, die eine typische Farbreaktion ergeben, die Interpretationsbreite einzuschränken. - Für die bisher vorgelegten Haemocult-Studien kommt jedoch dieser Standardisierungsversuch zu spät.}

7.4.6. Zusammenfassung

Die Eignung der modifizierten Guajak-Methode, mit jeder Herstellungsladung der Teststreifen, mit jedem beigegepackten Entwicklerfläschchen bei realistischen Lagertemperaturen über 20° C und praktisch erreichbaren Verarbeitungszeiten unabhängig vom Entnahmemodus der Probanden und unbeeinflusst von den üblicherweise in weiten Grenzen schwankenden aufgetragenen Stuhlmengen bei unabhängig voneinander arbeitenden Auswertern identische Resultate reproduzieren zu können, muß zumindest solange äußerst skeptisch beurteilt werden, als stichhaltige Beweise zugunsten einer ausreichenden Reliabilität noch nicht erbracht sind.

7.5. Eine Zwischenbilanz dieser ersten hauptsächlich unter labormethodischen Gesichtspunkten vorgenommenen Sichtung von Daten zur Nachweisempfindlichkeit, Spezifität, Reliabilität und einigen Aspekten der Validität der nach Greegor modifizierten Guajak-Methode fällt ernüchternd aus.

Beim Vergleich mit Teststreifen für relativ homogene Flüssigkeiten wie Urin, haben Schnelltests bei Stuhluntersuchungen sicher ungleich ungünstigere Voraussetzungen. Daraus können jedoch keine mildernden Umstände für das teilweise verblüffende Defizit an empirisch wirklich gesicherten Erkenntnissen (vgl. die widersprüchlichen Angaben über Nachweisempfindlichkeit, Diätproblematik, Lagerstabilität u.a.m.!) noch für die bisher nur fragmentarischen Maßnahmen zur Sicherung von reproduzierbaren Ergebnissen abgeleitet werden (vgl. dagegen die bei Urin- oder Blutglucosetests längst selbstverständliche Standardisierung des Ablesens!), welche erhebliche Zweifel an einer ausreichenden Reliabilität, aber auch Spezifität der Haemocult-Methode rechtfertigen.

8. FILTERUNTERSUCHUNGEN MIT DER MODIFIZIERTEN GUAJAK-METHODE - KOLLEKTIVE UND RESULTATE IM KRITISCHEN VERGLEICH

Bei der nun folgenden Diskussion der praktisch-klinischen Resultate des Guajakscreenings müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Die in den einzelnen Studien erzielten Ergebnisse können nur in dem Maße sowohl miteinander verglichen als auch auf die allgemeine Bevölkerung übertragen werden, in dem die Versuchsteilnehmer hinsichtlich Alter, Geschlecht und insbesondere gastrointestinaler Symptomatik kongruent bzw. repräsentativ für die (über 40jährige) Normalbevölkerung zusammengesetzt waren. Die Relevanz derartiger Faktoren mögen folgende Beispiele illustrieren:

- Ein relativ junges Kollektiv von 50 - 54jährigen (Männer : Frauen wie 1 : 1) hat statistisch (vgl. Tabelle 1) eine Kolorektalkarzinominzidenz von 33/100.000, d.h. nur 1 Tumor unter 3030 Personen/Jahr. Wegen der im mittleren Alter geradezu logarithmisch ansteigenden Inzidenz hätte ein nur 10 Jahre älteres Sample eine um etwa 250 % gesteigerte Quote von 82/100.000.
- Die Geschlechtsunterschiede - bei Männern jeweils ca. 20 % höhere Inzidenzraten - können im Vergleich dazu meist vernachlässigt werden, wenn man von rein männlichen (Glover 62, Durst u.M. 26) oder rein weiblichen Kollektiven (Riedel 164/167) einmal absieht.
- Daß schließlich Patienten, die wegen gastrointestinaler Beschwerden bereits einen Arzt konsultiert hatten oder deswegen in eine Klinik eingewiesen worden waren, in ihren Guajakresultaten und der teilweise 10 - 15 fach über den Erwartungswerten liegenden Tumorausbeute nicht ohne weiteres mit unausgelesenen Probanden verglichen werden können, ist evident.

Der erste Schritt einer Diskussion der praktisch-klinischen Resultate muß folglich in einer Untersuchung von Repräsentanz und Vergleichbarkeit der jeweiligen Teilnehmerkollektive anhand der drei Parameter Altersaufbau, Geschlechtsverteilung und Auslesefreiheit bestehen.

Tabelle 24 Übersicht über bisher publizierte Guajakstudien

Autor, Jahr	Ausgangs- kollektiv ggf. Rücklauf- quoten	defin- itive Teil- nehmer	guajak- positive Tests n %	Diät ⁺	Malignome (fortge- schrittene) M=MagenCA	falsch- positive Nachunter- suchte
Greegor 1967	Krankenhaus- patienten	128	33 23 %	keine	2	55 %
Greegor 1969	"	278	24 8,5%	ff/d 1+3	2	12,5%
Greegor 1971	"	900	45 5 %	ff/d 1+3	9 (3)	20 %
Greegor 1972	Patienten von 116 Arztpraxen	?	? ?	ff/d, 1+3	154(46)	?
Hastings 1974	Freiwillige 76% von 3450	2625	159 6,1%	ff/d 1+3	4 (2)	?
Glober/M 1974	Freiwillige 91% von 1682 Nachtestung:	1539 <u>Retest</u> 344	400 25,7% 52 15,4%	keine ff/d 1+3	3 (1) + 1 MCA	22 %
Gnauck 1974	Freiwillige 56% von 1450	815	27 3,3%	f/d 3+3	2	26 %
Eigene Ergebnisse 1975	Freiwillige 83% von 6007	5010	136 2,7%	f/(d) 3+3	11 (3) + 2 MCA	min.2% max.10%
Durst/M 1976	Freiwillige 28% von 4000	1125	65 5,8%	f/d 3+3	4 (3)	44 %
Deyhle/M 1976	Stationäre GI-Patienten	218	34 15,6%	zT. Nüsse	20	2 %
Gnauck 1977	Pat.mit GI- Beschwerden	6400	243 3,8%	(f)/d 3+3	29	ca.1/3
	Vorsorgepat.	1600	39 2,4%	"	3	"
	Pat.von 110 Arztpraxen	?	? ca.3%	?	57	?
Warm/M 1977	KH-Pat., vor- wiegend GI	1400	46 3,3%	Schon- kost	5 + 3 M.CA	6,5 %
Riedel/M 1977	Gynäkolog. Vorsorgepat. 81% von 1017	821	29 3,5%	f/d 2+3	1	41 %
Jorge/M 1978	GI - Pat. 80% von 1435	1150	52 4,6%	f 3+3	7 (5) +1M.Hodkin	11,5 %

Tabelle 24 - Fortsetzung

Autor, Jahr	Ausgangs- kollektiv, ggf. Rücklauf- quoten	defin- itive Teil- nehmer	guajak- positive Tests n %	Diät	Malignome	falsch- positive Nachunter- suchte
Otto/M 1978	Vorsorgepat. 30858 von 100 Ärzten		472 1,5 %	?	55 (23)	?
	ältere Kranken- haus-Pat.	1201	23 1,9 %	?	6	8 %
Kanzler/M 1978	guajakpositive Praxispat.	?	46 ?	?	8	22 %
Feifel/M 1978	ambulante Krankenhauspat.	760	21 2,8 %	keine	1	ca. 1/3
Göttler 1978	ambulante Krankenhauspat.	306	187 61 %	?	3 (2) +1MCA +1CervixCA	14 %
Schewe/M 1979	bekannte CA- Pat. stationär	84	54 64,3%	keine	84	(35,7 % falsch- negative)
Schwartz/M 1979	ambulante Kassen-Pat.	3.477.382	38.030 1,09 %	?	332 ⁺⁺	?

Anmerkung: + Diätvorschriften: ff = strikt fleischfreie Diät; f = nur "rotes Fleisch" verboten, Geflügel u.ä. erlaubt; d = rohfaserreiche Diät; 3+3 = Diät 3 Tage vor und während der 3 Testtage. - Über die Befolgung der jeweiligen Vorschriften ist zumeist nichts bekannt.

++ Die erwähnten 332 Tumoren sind lediglich ein Teilergebnis, das bei 4262 Nachuntersuchungen erzielt worden war; falls die Tumorausbeute auch bei den noch nicht nachuntersuchten bzw. gemeldeten Patienten ähnlich hoch sein sollte, würde sich rechnerisch eine Zahl von etwa 2900 - 3000 Karzinomen ergeben.

Erst im Anschluß daran erscheint eine Erörterung der praktischen Auswirkungen von verschiedenen Diätanordnungen, Chargenunterschieden, Lagerbedingungen und Auswertemaßstäben sinnvoll.

8.1. Repräsentanz und Vergleichbarkeit der Testkollektive

8.1.1. Altersaufbau

Ungeachtet der oben erwähnten Relevanz dieses Faktors sind Daten über den Altersaufbau der jeweiligen Teilnehmer in der gesamten Haemocult-Literatur zumeist recht spärlich ausgefallen, teilweise fehlen sie sogar völlig.

Greegor erwähnt lediglich in einer frühen Arbeit (74), daß seine Probanden zwischen 25 und 90 Jahren alt waren; seine späteren Veröffentlichungen ersparen sich auch derartige Minimalinformationen.

Glober u. M. teilen lediglich mit, daß ihre Teilnehmer zwischen 1900 und 1919 geboren worden waren, woraus man wenigstens näherungsweise ihr Alter schätzen kann (62).

Gnauck nennt in seiner ersten Feldstudie (63) die Durchschnittsalter seiner männlichen und weiblichen Probanden, die stets über 50 Jahre alt waren; wegen der häufig ungleichmäßigen Verteilung auf Altersklassen - die ja aus Durchschnittswerten nicht mehr ersichtlich sind - ist deren Aussagekraft allerdings begrenzt. Seine letzten Publikationen verzichten völlig auf Altersangaben, was die Interpretation seiner Testergebnisse erschwert (65/66).

Durst u. M. schlüsseln ihre Probanden zwar nach Jahrgangsklassen auf. Ihre Zahlen beziehen sich jedoch statt auf die 1125 tatsächlichen Teilnehmer unverständlicherweise auf die 4000 Personen, die ursprünglich zum Test aufgefordert worden waren. Da die Beteiligungsquoten altersmäßig variieren dürften, sind schlechte Rückschlüsse auf die Altersverteilung der definitiven Teilnehmer problematisch, zumal bei einer niedrigen Rücklaufquote von nur 28 %. - Da die Autoren ihre erwartete Inzidenz offenkundig gleichfalls für das Ausgangskollektiv berechnet hatten, ist ihr Resultat methodisch zweifelhaft und wahrscheinlich zu hoch gegriffen.

Die einzigen Autoren, die den Altersaufbau ihrer Probanden nebst entsprechenden Guajakergebnissen und klinischen Resultaten ausreichend dokumentieren, scheinen außer uns Hastings (91) und Riedel u. M. (166) zu sein.

Diese beiden letztgenannten Arbeiten bestätigen übrigens unsere eigenen Erfahrungen (siehe Tabelle 3) mit der Alters- (und Geschlechts-)abhängigkeit von positiven Guajakergebnissen recht gut:

Ursprünglich hatten wir wegen der mit zunehmendem Alter ansteigenden Morbidität nicht nur an den vergleichsweise seltenen Karzinomen, sondern vor allem auch an verbreiteten Erkrankungen wie Divertikulose, Polypen, Hämorrhoiden u.ä. damit gerechnet, daß bei älteren Versuchspersonen weitaus häufiger okkultes Blut nachgewiesen werden könnte als bei jüngeren.

Tatsächlich aber hatten wir wie die genannten Autoren ein relativ gleichbleibendes Niveau an Positivquoten zwischen 40 und 55 Jahren und später einen mit nur ca. 60 % höheren Werten unerwartet geringen Anstieg bei älteren Personen gefunden, wobei bei Männern ein Altersgipfel zwischen 60 und 69 Jahren und bei Frauen einer jenseits von 70 Jahren verzeichnet wurde; auch die überdurchschnittlich hohen Guajakergebnisse von unseren unter 40jährigen Probanden wurden durch die Kollektive von Hastings und Riedel reproduziert.⁺⁾

8.1.2. Geschlechtsverteilung

Wie übereinstimmend aus den Erfahrungen von Hastings (positive Tests bei Männern und Frauen 7,0 % bzw. 5,2 % (91)), Gnauck (4,2 % : 2,4 % (63)), Schwartz (1,49 % : 0,92 % (183)) und eigenen Resultaten (2,94 % : 2,36 %) hervorgeht, scheinen Männer im Schnitt etwa 30 - 50 % höhere Quoten an positiven Guajakergebnissen aufzuweisen als weibliche Probanden.

+) Dieses Phänomen dürfte am ehesten darauf zurückzuführen sein, daß in dieser Altersgruppe gastrointestinale Beschwerdeträger/Kranke weitaus stärker zur Teilnahme an Vorsorgestudien motiviert und infolgedessen überproportional stark vertreten gewesen sein dürften.

Tabelle 25 Selektion kolorektaler Karzinome
in ausgewählten Guajak - Studien

Autor	Relation von Kolorektalneoplasmen: getestete Probanden	Zahl der Neoplasmen (nur Kolon und Rektum) / getestete Probanden
Greegor (75)	1 : 100	9 / 900
Göttler (70)	1 : 102	3 / 306
Kunz u.M. (126)	1 : 108	10 / 1082
Jorge u.M. (108)	1 : 164	7 / 1150
Gnauck (65)	1 : 164	29 / 6400
Otto u.M. (154)	1 : 200	6 / 1201
Ross u.M. (176)	1 : 276	4 / 1103
Warm u.M. (199)	1 : 280	5 / 1400
Durst u.M. (26)	1 : 281	4 / 1125
Gnauck (63)	1 : 408	2 / 815
Nealon u.M. (126)	1 : 411	7 / 2876
eigene Ergebnisse	1 : 455	11 / 5010
Glober u.M. (62)	1 : 513	3 / 1539
Gnauck (65)	1 : 533	3 / 1600
Otto u.M. (154)	1 : 561	55 / 30.858
Hastings (91)	1 : 656	4 / 2625
Feifel u.M. (38)	1 : 760	1 / 760
Gnauck (66)	1 : 787	1 / 787
Riedel u.M. (166)	1 : 821	1 / 821
Otto (cit. bei 66)	1 : 1024	4 / 4095
Winawer u.M. (213)	1 : 1151	10 / 11.505
Schwartz u.M. (183) -teilweise hochge- rechnete Zahlen -	1 : 1174 ⁺	332 / 389.708 ⁺

Anmerkung: + Schwartz und Mitarbeiter hatten unter 3.477.382 Probanden 38.030 positive Tests - entsprechend 1,09% - registriert. Von dieser guajakpositiven Gruppe sind 4262 Personen bisher nachuntersucht und dokumentiert worden, wobei 332 Karzinome gefunden worden sind.

Falls diese Ergebnisse repräsentativ sein sollten, würden sich rechnerisch die oben mit Stern (*) gekennzeichneten Zahlen ergeben.

Wenn in zahlreichen Guajakstudien die jeweiligen Geschlechtsrelationen verschwiegen werden, folgt daraus eine weitere bedauerliche Einschränkung der Vergleichsmöglichkeit.

8.1.3. Auslesefreiheit

In den publizierten Früherkennungsstudien mit Guajakteststreifen bewegen sich die Relationen von gefundenen Kolorektalkarzinomen zu untersuchten Probanden zwischen 1 : 100 (Greegor (75)) und 1 : 1151 (Winawer (213)), wie der Tabelle 25 entnommen werden kann.

Als geeigneter Parameter für Auslesefreiheit kann die in den Testkollektiven gefundene Karzinominzidenz im Vergleich zu den statistischen Erwartungswerten herangezogen werden, die sich aus repräsentativen Tumorkarteien unter Berücksichtigung der alters- und geschlechtsspezifischen Aufschlüsselung der jeweiligen Teilnehmer errechnen läßt (71/150/189/190). Bei Anwendung dieser vergleichsweise aufwendigen Methode haben wir für unsere eigenen Testteilnehmer einen Erwartungswert von 1 Karzinom unter jeweils 1800 Probanden errechnet.

Wie wichtig übrigens die bereits erwähnten Faktoren von Alters- und Geschlechtsverteilung bei derartigen Kalkulationen ist, haben wir in Tabelle 26 demonstriert, in welcher wir unserem eigenen Kollektiv einige auf den ersten Blick scheinbar gut vergleichbare Probandengruppen gegenübergestellt haben: Der vermeintlich irrelevante Altersunterschied von nur 8 Jahren in Verbindung mit dem etwas geringeren Risiko der Frauen in den Feldstudien von Globler und Riedel führen in Wirklichkeit zu einem über 100 % höheren Erwartungswert in Globers Gruppe!

Eine weitere sehr wesentliche Beobachtung ist die Tatsache, daß bei allen 6 erwähnten Feldstudien 2 - 4 mal mehr Karzinome entdeckt worden waren als es der statistischen Erwartung entsprochen hätte. Tumorträger müssen also in den Kollektiven von vorneherein deutlich überrepräsentiert gewesen sein.

Da für die über 45jährige Normalbevölkerung größenordnungsmäßig etwa mit einem neu auftretenden Kolorektalkarzinom pro

Tabelle 26 Tumorerwartungswerte⁺
in ausgewählten Guajak - Studien
Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Kollektiv von....	Durchschnittsalter ⁺⁺ ca.	Relation Männer : Frauen	Relation 1 CA:...Probanden statistischer Erwartungswert a (+)	gefundener Wert ⁺⁺⁺ b	"Anreicherungs-faktor" a / b
Hastings (91)	49 J.	4 : 5	ca. 1 : 2200	1 : 656	3,4
Riedel u.M.(166)	52 J.	nur Frauen	ca. 1 : 2300	1 : 821	2,8
Eigenes Kollektiv	53,4 J.	3 : 2	ca. 1 : 1800	1 : 455	4,0
Gnauck (63)	55 J.	1 : 1	ca. 1 : 1180	1 : 408	3,8
Durst u.M.(26)	58 J.	nur Männer	ca. 1 : 1180	1 : 281	4,2
Glober u.M.(62)	60 J.	nur Männer	ca. 1 : 1110	1 : 513	2,2

Anmerkungen:

+ Grundlage für die Erwartungswerte bildeten die Inzidenzziffern für Kolon- und Rektumneoplasmen aus dem Hamburger Tumorregister für die Jahre 1967-1971 (190), wobei die jeweiligen Inzidenzwerte jeder Alters- und Geschlechtsgruppe entsprechend der Zahl einschlägiger Probanden in jedem Kollektiv berücksichtigt wurden; (bei Gnauck und Glober teilweise interpolierte Altersverteilung).

Da die standardisierte Inzidenz für kolorektale Karzinome in den USA laut Burkitt etwa 50% höher liegt als in der Bundesrepublik und auch hierzulande in den letzten 10 Jahren die Werte etwas angestiegen sind, müssten unsere Erwartungswerte genaugenommen noch entsprechend korrigiert werden. Um die methodischen Probleme und die Größenordnung zu demonstrieren, dürften unsere Zahlen jedoch ausreichen.

++ Das Durchschnittsalter soll hier nur als Anhaltspunkt für die - wichtigere - Altersverteilung dienen. Als Berechnungsgrundlage für erwartete Inzidenzen sind Durchschnittswerte unzureichend.

+++ Ohne Magenkarzinome und vorher bekannte Tumoren.

Jahr auf etwa 1000 - 1500 Personen gerechnet werden kann (und trotz fehlender Altersangaben wohl die Mehrzahl aller Guajakstudien bei Probanden über 45 Jahren durchgeführt worden sein dürften), ergibt sich, daß mit Ausnahme der drei in Tabelle 25 zuletzt genannten Samples auch die meisten anderen Teilnehmergruppen mit Malignomträgern mehr oder weniger stark angereichert waren. Mangels Alters- und Geschlechtsangaben können zwar keine genauen Selektionskoeffizienzen errechnet werden, man wird aber in der unteren Hälfte der Tabelle 25 mit einer wenigstens doppelten, in den ersten Spalten der Aufstellung sogar mit einer 10 - 15fachen Anreicherung rechnen können.

Relativ einfach fällt die Erklärung dieses Phänomens bei den Studien, die von vorneherein an gastrointestinalen Beschwerdeträgern vorgenommen worden waren, zumal dann, wenn diese wegen ihrer - offensichtlich gravierenden - Symptome stationär eingewiesen worden waren. Bei diesen Kollektiven liegen die Relationen von Karzinomen : getesteten Personen durchwegs unter 1 : 300.⁺

Da auch unspezifische Beschwerden (Anämie, Leistungsabfall, Kachexie) von Dickdarmtumoren verursacht werden können, ist deren Anreicherung auch bei Greegors vermeintlich "unausgesehenen" Krankenhauspatienten verständlich (und beweist angesichts einer etwa 10fachen Selektion bei diesem Autor, daß dieser Begriff fast einem Widerspruch in sich selbst gleichkommt!).

Schwieriger gestaltet sich die Erklärung bei normalen Teilnehmern von Vorsorgeuntersuchungen oder den Probanden bei Feldstudien, zumal diese mitunter nach möglichst repräsentativen Schlüsseln ausgesucht worden waren. Zwei Erklärungsansätze bieten sich an:

+) Vgl. insbesondere Gnauck (65), der bei wahrscheinlich sonst identischen Bedingungen (gleiche Diät, gleiche Laborauswertung etc.) in der DKD sowohl GI-Beschwerdeträger als auch unauffällige Vorsorgepatienten untersucht hat: Bei ersteren hatte jeder 164ste ein CA, bei letzteren nur jeder 533ste; auch die Testergebnisse divergieren, wenn auch in relativ geringem Umfang (3,8 % : 2,4 %).

8.1.3.1. Der "Erstuntersuchungseffekt"

Kolorektalkarzinome wachsen vergleichsweise recht langsam. Aufgrund von Autopsiestudien und anderen Beobachtungen wissen wir, daß in vielen Fällen mit einer symptomlosen oder -armen Zeit von über 12 Monaten gerechnet werden kann. Es ist deswegen zumindest theoretisch gut vorstellbar, daß bei der ersten Guajakuntersuchung nicht nur diejenigen Tumoren entdeckt werden, die normalerweise im Untersuchungsjahr manifest werden würden, sondern auch solche in frühen Stadien, die ansonsten erst später sich bemerkbar machen würden. Anders gesagt: die Inzidenzziffer, die ja stets von aufgetretenen Tumoren/pro Jahr/pro 100.000 Einwohner ausgehen, könnten vorübergehend übertroffen werden. Quantitative Angaben können darüber freilich noch nicht gemacht werden; wegen der relativ geringen Zahl von wirklich früh erkannten Tumoren neigen wir dazu, diesen Effekt nicht allzu hoch einzuschätzen.

Bei jährlich wiederholter Anwendung des Guajakscreenings müßte übrigens ein gegenteiliger Effekt einer unterdurchschnittlichen Tumorausbeute eintreten, da ja erstens frühe Malignome gewissermaßen bereits im Vorjahr entdeckt als auch ein Teil der prämaligen Adenome bereits vorher ektomiert worden wären.

8.1.3.2. Stärkere Teilnahmemotivation von Personen mit gastrointestinalen Beschwerden

Bei Feldstudien, bei denen die Teilnehmer durch öffentliche Werbeaktionen wie etwa bei Hastings und uns rekrutiert worden waren, ist eine Anreicherung von Probanden mit gastro-intestinalen Beschwerden und somit potentiellen Tumorträgern recht einleuchtend.

In der Tat hatten unsere Teilnehmer in ihren Fragebögen jeweils relativ höhere Quoten an Verdachtssymptomen angekreuzt als bei vergleichbaren Antworten eines repräsentativen und praktisch auslesefreien Samples registriert worden war (vgl. "Modell einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung..." (4)).

Für ihre höhere allgemeine und gastrointestinale Morbidität - aktuell wie anamnestisch - spricht ferner die Tatsache, daß mindestens jeder 100. Teilnehmer bereits früher einmal an einem Karzinom erkrankt war, schließlich die vergleichsweise hohe Zahl von Kontrasteinläufen und endoskopischen Untersuchungen, die für die letzten 12 Monate vor unserer Testaktion vermerkt worden waren.

Auch bei Praxispatienten dürften die genannten Selektionsfaktoren die über der statistischen Erwartung liegende Tumorausbeute (vgl. Otto 154: Relation 1 : 561) verursacht haben, zumal bekannt ist, daß die meisten Vorsorgeuntersuchungen nicht primär wegen Präventivuntersuchungen, sondern bei Gelegenheit eines gewöhnlichen Arztbesuches wegen irgendwelcher Symptome durchgeführt werden (151).

Sowohl Gnauck als auch Durst u. M. hatten durch Anschreiben von Krankenkassenmitgliedern nach einem statistischen Schlüssel versucht, repräsentative Teilnehmergruppen sicherzustellen (26/63). Trotzdem wurden bei beiden die Karzinomerwartungen etwa um das vierfache übertroffen, was scheinbar unserer Annahme einer höheren Morbidität widerspricht. Bei genauerem Hinsehen dürfte es jedoch plausibel sein, daß Angeschriebene, die gerade an Symptomen leiden, eine erheblich höhere Teilnahmebereitschaft, sprich Rücklaufquote, aufweisen, als völlig beschwerdefreie Personen: Geht man nämlich von der Zahl der ursprünglich aufgeforderten Kassenmitglieder aus (1450 bzw. 4000), liegen die 2 bzw. 4 definitiv gefundenen Karzinome durchaus im Rahmen der Erwartungswerte.

Neben diesem "Beschwerdedruck" gibt es natürlich auch andere Motivationen für Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen, die man unter "Gesundheitsinteresse" subsumieren kann, das je nach Schicht, Geschlecht, Ausbildung und Alter variiert. So ergiebig dieser Ansatz für die Interpretation von verschiedenen hohen Rücklaufquoten ist⁺⁾ , Unterschiede in der Tumorausbeute können dadurch nicht erklärt werden.

⁺⁾ Durst u. M. hatten ihre niedrige Antwortquote von 28 % bei ausschließlich männlichen AOK-Mitgliedern (= meist niedriger Status), in eher ländlichen (und überwiegend katholischen?) Regionen erzielt. Gnauck dagegen hatte mit der gleichen Rekrutierungsmethode eine exakt doppelt so hohe Beteiligung (56 %) in einer (überwiegend protestantischen) Großstadt bei Angehörigen beiderlei Geschlechts (Forts. nächste Seite)

8.1.4. Zur Problematik der ausreichenden Zahlenbasis

Gemäß allgemeinen Grundsätzen der Statistik zur Eliminierung des Fehlers der kleinen Zahl dürften begrenzt verwertbare Aussagen erst dort möglich sein, wo Guajakstudien mindestens 4 - 5 Karzinome enthalten. Verlässliche Ergebnisse sind allerdings nur von Arbeiten zu erwarten, die wenigstens viermal so hohe Fallzahlen aufweisen.

Tabelle 25 zeigt, daß etwa jede zweite Guajakstudie an einer viel zu kleinen Probandengruppe durchgeführt und dementsprechend nur vereinzelte Malignome erfaßt wurden; die Aussagekraft derartiger Arbeiten für die Häufigkeit nachgewiesener Tumoren dürfte deswegen die von kasuistischen Mitteilungen nur wenig übertreffen.

Der sich anbietende Ausweg einer Sammelstatistik ist methodisch ziemlich problematisch, da ja nur Kollektive mit annähernd gleicher Vorselektion addiert werden dürfen: Hochselektierte Klinik-Samples müßten also auf jeden Fall eliminiert werden; darüber hinaus scheint geboten, Kollektive mit geringer Selektion (Tumoranreicherung etwa um das doppelte des statistischen Erwartungswertes, also Relation CA : Probanden 1 : 500 und höher) und Gruppen mit mittelhoher Selektion (ca. 3 - 5fache Anreicherung; Relation ca. 1 : 250 - 500) getrennt zu rubrizieren.

Forts. Anm. S. 129

und einer Ersatzkasse registriert, die über ein sozial und ausbildungsmäßig überdurchschnittliches Klientel verfügen dürfte (vgl. die Beteiligung an Vorsorgeuntersuchungen von AOK und Angestelltenersatzkassen 1972, wo nur 8,1 % der Männer und 17,7 % der Frauen in den AOKs, aber 22,5 % bzw. 52,1 % der männlichen/weiblichen EK-Mitglieder von den kostenlosen Untersuchungen Gebrauch gemacht hatten (59)). Dieses Phänomen besonders niedriger Beteiligungsquoten bei unteren Schichten, in ländlichen Gebieten und bei Männern ist in der einschlägigen Literatur seit langem bekannt und hätte Durst u. M. eigentlich davor bewahren müssen, zur Erklärung ihres schlechten Rücklaufes kühne Hypothesen über eine vermeintlich weit verbreitete Abneigung gegen das Hantieren mit Faeces etc. bemühen zu müssen (68/207).

Da in vielen Fällen mangels Alters-, Geschlechts- und sonstiger Angaben der ungefähre Grad der Auslese nicht rekonstruiert werden kann, ist dies praktisch nur für wenige Arbeiten durchführbar; eine nennenswerte Steigerung der Aussagekraft auch derartiger kritischer Sammelstatistiken gegenüber großen Einzelserien dürfte deswegen ausbleiben.⁺

8.1.5. Zusammenfassung

1. Statistische Erwägungen zeigen, daß bei über 45jährigen auslesefreien Probanden etwa mit einem Kolorektalkarzinom auf 1000 - 1500 Personen (je nach Altersverteilung) gerechnet werden kann.

Dementsprechend dürfte auch die Tumorausbeute beim Guajakscreening sich nach Abklingen eines passageren und wahrscheinlich nicht sehr ausgeprägten "Erstuntersuchungseffekts" auf diese Werte einpendeln, in dem Maße, wie Selektionsfaktoren in den Hintergrund treten und die Repräsentanz der Probanden zunimmt.

Bei einer Sichtung der vorliegenden Guajakstudien muß konstatiert werden, daß nur drei Kollektive (die 3 in Tabelle 25 zuletzt genannten) in etwa repräsentativ hinsichtlich realer Tumorfrequenz zusammengesetzt gewesen sein dürften.

Von den übrigen Arbeiten entfallen etwa die Hälfte auf solche, die an hochselektierten Teilnehmern (GI-Patienten, Krankenhausinsassen u.ä.) mit einer ca. 5 - 15fach

⁺) Zwei Beispiele für methodisch fragwürdige Sammelstatistiken sollen erwähnt werden:
 1. Gnauck führt in einer neuen Veröffentlichung (66) an, daß an der DKD insgesamt 10.300 Personen mit Haemoccult getestet worden wären, wobei er offenkundig derartig unterschiedlich selektierte Gruppen wie GI-Patienten und mäßig ausgelesene Probanden aus früheren Feldstudien bzw. unauffällige Vorsorgepatienten schlicht kombiniert haben dürfte.
 2. Noch fragwürdiger ist auch eine Anfang 1979 erschienene Anzeige der Herstellerfirma (vgl. DÄ 5/79), derzufolge bei 45.430 Patienten insgesamt 176 kolorektale Neoplasien entdeckt worden sein sollen. Die Relation von 1 CA auf 258 Personen zeigt, daß die Werbeabteilung anscheinend auch sämtliche Studien an hochselektierten Klinikpatienten u.ä. mitberücksichtigt hat. Unter realistischen Praxisbedingungen dürfte eine derartig hohe Tumorausbeute freilich utopisch sein!

erhöhten Karzinominzidenz durchgeführt worden sind, die andere Hälfte betrifft Feldstudien oder Praxisberichte über Kollektive, die als leicht bis mittelgradig ausgelesen angesehen werden müssen. - Die Anreicherung mit Tumorpatienten (und wohl auch Personen mit gutartigen Darmkrankheiten!) dürfte hauptsächlich durch die höhere Motivation von gastrointestinalen Beschwerdeträgern zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen aller Art - sei es beim Hausarzt, sei es nach öffentlichem Aufruf oder schriftlicher Aufforderung - bedingt sein.

Die übergroße Mehrheit aller Guajakstudien kann also nicht als repräsentativ für die über 45jährige Bevölkerung gelten. Dementsprechend sind Verallgemeinerungen der an ihnen gewonnenen Erkenntnisse nur begrenzt möglich und zwar hauptsächlich bei solchen Arbeiten, die durch ausreichende Dokumentation nicht nur den Trend, sondern auch das ungefähre Ausmaß der Selektion transparent machen (siehe Tabelle 25 und 26).

2. Was die Vergleichbarkeit der Studien untereinander anbelangt, so müssen ähnliche Einschränkungen gemacht werden: Bei den hochselektierten Kollektiven dürften Vergleiche zumeist nur bei Nebenaspekten (Häufigkeit von falsch-positiven bzw. -negativen Befunden u.a.m.) sinnvoll sein. Bei den übrigen Kollektiven ist ein Vergleich dort legitim, wo ein ähnlicher Alters- und Geschlechtsaufbau sowie eine ähnlich hohe Selektion entweder vorhanden ist oder rechnerisch berücksichtigt werden kann, was wiederum eine detaillierte Dokumentation voraussetzt. - Soweit entsprechende Daten nicht zur Verfügung stehen, muß mit einer stark verminderten Aussagefähigkeit gerechnet werden.
3. Sammelstatistiken ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Rekrutierung und Selektion der Kollektive können zu irreführenden Resultaten führen.

8.2. Vergleich der Guajak-Testergebnisse

Bei 3.548.859 bis 1979 in der Literatur veröffentlichten Tests mit der modifizierten Guajak-Methode waren bei insgesamt 39.984 Probanden positive Ergebnisse registriert worden, was einer Quote von 1,13 % entspricht. Dabei stammen rund 98 % aller Fälle aus der praktisch bundesweiten Sammelstatistik für das Jahr 1977 von Schwartz u. M. (183), die restlichen 2 % aus rund 25 anderen Studien (von denen einige u.U. auch in der Schwartz'schen Sammelstatistik enthalten sein könnten).

In den einzelnen Studien bewegen sich die Quoten positiver Testresultate zwischen 0 % und 61 %, wobei dies allerdings im ersten Fall bei einer recht kleinen Probandengruppe (500 test-negative Teilnehmer bei Walther (198)) beobachtet worden war, im zweiten Fall angesichts von fast 2/3 angeblich positiver Tests nur durch eine hochgradige Fehlinterpretation der Farbreaktionen erklärt werden kann (Göttler (70)).

Auch bei einigen anderen Extremwerten können plausible Ursachen genannt werden: Bei Globler u. M. (62) reduzierte sich die Quote von fast 26 % nach Einführung einer strikten (und wahrscheinlich auch von allen befolgten!) Diät auf normal anmutende Werte um 4 %. - Auch bei den teilweise bei 23 % liegenden Guajak-ergebnissen von Greegor fällt eine Erklärung nicht schwer: Seine Patienten waren sehr hoch selektiert, wurden mit höher empfindlichen Teststreifen untersucht und unterlagen anfänglich noch keiner Diätvorschrift, wobei man sich vor Augen halten sollte, daß sensiblere Testreagentien weitaus stöempfindlicher gegenüber Fremdperoxidasen sind als spätere Chargen und somit Diätvorschriften ein ganz anderer Stellenwert zukommt.

Ungleich schwieriger gestaltet sich die Interpretation der immer noch im Verhältnis 1 : 6 schwankenden Resultate bei den Feldstudien. Hastings und Durst u. M. hatten 6,1 bzw. 5,8 % aller Stuhlproben als positiv gewertet (91;26); auch Jorge u. M. liegen mit 4,6 % relativ hoch (108). Im Mittelfeld folgen die verschiedenen Gruppen von Gnauck mit 2,4 - 3,8 % (63;65;66), Riedel u. M. mit 3,5 % (166), Warm u. M. mit 3,3 % (199), Kunz u. M. mit 3 % (126), Feifel mit 2,8 % (38)

sowie unsere eigenen Probanden mit 2,7 %. In letzter Zeit scheinen sich die Ergebnisse zwischen 1,0 und 1,5 % einzupendeln (vgl. Tabellen 24 und 25).

Eine sorgfältige Betrachtung zeigt, daß diese abweichenden Ergebnisse multifaktoriell bedingt sein müssen:

1. Da der Altersanstieg (im Gegensatz zur steil ansteigenden Tumorzinzidenz) nur wenig ausgeprägt ist und sich die Kollektive nicht allzusehr unterscheiden, muß dieser Faktor durch andere weitgehend überlagert sein: Die relativ junge Teilnehmerschaft von Hastings hatte die höchste Positivquote aller Feldstudien unter Diätbedingung, obwohl innerhalb dieses Kollektivs der übliche Altersanstieg bezeichnenderweise reproduziert wurde (siehe S. 20).
2. Geschlechtsunterschiede dürften angesichts der zumeist gemischten Gruppen und der nur ca. 40 % höheren Werte von Männern bei den differierenden Guajakergebnissen eine nur drittrangige Bedeutung haben.
3. Dagegen dürfte die verstärkte Auslese von gastrointestinalen Patienten in einigen höher selektierten Kollektiven eine wichtige Rolle spielen: Gnauck beobachtete im gleichen Zeitraum und unter sonst identischen Bedingungen (Chargen, Auswertemodus etc.) bei gastrointestinalen Beschwerdeträgern 3,8 %, bei unauffälligen Probanden nur 2,4 % positiver Tests (65).
Da allerdings auch bei größenordnungsmäßig gleich selektierten Feldstudien weit differierende Ergebnisse mitgeteilt worden sind, dürfte auch dieser Faktor nur einen begrenzten Erklärungswert haben.
4. Die Diätvorschriften und ihre (unterschiedlich hohe?) Be-
folgung spielen eine außerordentlich schwer einschätzbare Rolle bei abweichenden Testergebnissen: Einerseits kommt der Beobachtung Globers einer hochsignifikanten Korrelation zwischen fleischfreier Diät und Testausfall einige Beweiskraft zu, zumal bei dieser Studie - als bisher einzigen - alle Probanden systematisch ohne und mit Diät untersucht worden waren (62). Andererseits hatten wir oben bereits darauf hingewiesen, daß höher empfindliche Chargen, mit denen Globber wahrscheinlich gearbeitet hatte, leichter

durch Fremdperoxidasen gestört werden können, wobei diese Erfahrung nur begrenzt auf spätere, etwas unempfindlichere, Testmaterialien übertragen werden kann.

Auch andere Indizien sprechen dafür, daß die Rolle der Diät vergleichsweise zweitrangig sein dürfte: Trotz gleicher Diätvorschriften und sonst weitgehend vergleichbaren Bedingungen hatten Durst u. M. eine 115 % höhere Positivquote erzielt als wir (26). Feifel u. M. hatten schließlich ohne Diät normal anmutende Testquoten (2,76 %) erreicht, wobei dies allerdings auch durch ungewöhnlich strenge Auswertungsmaßstäbe bedingt sein könnte (siehe S.107).

5. Chargenunterschiede: Frühere Serien von Greigor wurden bekanntlich mit sensiblerem Material getestet. Allgemein lagen die durchschnittlichen Positivquoten bei den zwischen 1967 und 1976 veröffentlichten Arbeiten bei 4,16 %, bei den 1977 - 79 publizierten Studien dagegen nur noch bei 1,1 %. Obwohl diese Resultate die zunehmende Anwendung bei wenig selektierten Testteilnehmern widerspiegelt (1977 - 79 durchschnittliche Relation 1 CA auf 444 Probanden, vorher 1 CA auf 280 Personen), dürfte die Empfindlichkeit der letzten Chargen niedriger liegen als früher. Allerdings könnte dies auch ein Artefakt der geänderten Testanleitung sein, in der seit 1977 ein neues Photo mit einer weitaus größeren blauen Reaktionszone dem Auswerter eine wesentlich strengere Bewertung nahelegt.
6. Abgesehen von einigen labormedizinischen Arbeiten fehlen in der Haemocult-Literatur leider alle Angaben über Lagerzeiten und -temperaturen, obwohl dies wie früher erwähnt (vgl. S.114), die Resultate hochsignifikant beeinflussen kann. Hastings hatte seine Aktion beispielsweise im Hochsommer veranstaltet, unsere Rücksendepost war im Februar praktisch unter Kühlschrankbedingungen unterwegs gewesen.
7. Es dürfte hinreichend deutlich geworden sein, daß alle bisher genannten Faktoren wohl einen gewissen Beitrag zu den im Verhältnis 1 : 6 schwankenden Ergebnissen bei

Guajakfeldstudien geliefert haben, daß aber ein weiterer Faktor herausisoliert werden kann, der wahrscheinlich eine dominierende Rolle spielt und in vielen Fällen die einzige plausible Erklärung abgibt: die zwischen verschiedenen Autoren unterschiedliche Interpretation der Guajak-Testreaktion selbst.

Beispielsweise wurde die Feldstudie von Durst u. M. ungefähr gleichzeitig mit unserer durchgeführt. Trotz identischer Bedingungen (gleiche Diätvorschriften, gleiches Testmaterial) lagen deren Ergebnisse - wie bereits erwähnt - um 115 % höher als unsere, wobei alle differierenden Faktoren, also das geringfügig höhere Alter, die etwas abweichende Geschlechtsverteilung und die höhere Vorselektion (vgl. Tabelle 23 und 26) allenfalls einen Unterschied von etwa 30 % erklärt hätten. Als einzige plausible Erklärung verbleibt die unterschiedliche Auswertung, wobei deren Bedeutung andere Faktoren offensichtlich weit überragt.

Leider bleibt wegen der von uns oft beklagten unzulänglichen Dokumentation der Guajakstudien in vielen Fällen die Interpretation der Testergebnisse buchstäblich eine Gleichung mit mehreren Unbekannten, so daß nur für wenige Arbeiten Auswertetrends rekonstruierbar sind: Hastings (91) und Durst u. M. (26) scheinen auch schwächere Reaktionen mitgewertet zu haben, bei Feifel (38), Otto (Krankenhausgruppe) (154) oder Walther (198) dürften die Maßstäbe recht hoch angesetzt gewesen sein. Wir selbst scheinen ähnlich wie Gnauck (65/66) entschieden zu haben.

Solange systematische Untersuchungen über den Interpretationsspielraum noch ausstehen, wird man von einem Bereich von + 100 % ausgehen müssen, wobei - wie die erwähnten Extremwerte von 0 bzw. 61 % angeblich positiver Tests nahelegen - bei Mißverständnissen der Testanleitung noch weit krassere Werte vorkommen dürften. In diesem Zusammenhang muß es als empfindlicher Mangel der Schwartz'schen Sammelstatistik (183) bezeichnet werden, daß sie keinerlei Aussagen über die Variationsbreite der arzt- bzw.

laborspezifischen Durchschnittswerte enthält, wodurch wahrscheinlich sehr schnell obige Fragestellung beantwortet wäre.

Bei mittleren Auswertekriterien dürften in der über 45jährigen Bevölkerung in auslesefreien oder -armen Gruppen etwa 1 - 2 %, unter Praxisbedingung mit leichter Selektion etwa 2 - 3 % und bei stärker ausgelesenen Kollektiven 3 - 6 % positiver Tests anfallen. Höhere oder niedrigere Quoten sind verdächtig auf atypische Auswertung.

8.3. Die Nachuntersuchungen von guajakpositiven Probanden und deren klinischen Resultate

8.3.1. Beteiligung und Aufwand bei den Nachuntersuchungen

Bei guajakpositiven Probanden war die Bereitschaft überall sehr hoch, sich einer Nachuntersuchung zu unterziehen: Eigene Resultate liegen mit 86 % bzw. unter Einschluß auch auswärtiger Arztbesuche mit 90 % im Rahmen der sonst bei vergleichbaren Feldstudien⁺⁾ gemachten Erfahrungen, wo die Beteiligung zwischen 60,4 % und 100 % betragen hatte.

Der Aufwand bei 379 Nachuntersuchungen in diesen Feldstudien⁺⁾ war allerdings recht unterschiedlich und reichte von einfachen rektal-digitalen Palpationen bis zum Maximaleinsatz aller diagnostischen Hilfsmittel. In 295 Fällen⁺⁾ (78 %) wurde mindestens Rektoskopie und Kontrasteinlauf durchgeführt und damit eine ausreichende Basisdiagnostik betrieben. Bei 143 - darunter 116 eigenen - Patienten wurde durch ergänzende Koloskopie oder Gastroskopie (120 Fälle) ein Optimum an Aussagekraft auch über kleinere bzw. im oberen Gastrointestinaltrakt lokalisierte eventuell vorhandene Blutungsquelle sichergestellt, worauf bei der Diskussion sogenannter falsch-positiver Befunde noch eingegangen werden soll.

⁺⁾ Wir beziehen uns dabei nur auf die 6 in Tabelle 23 und 26 erwähnten Feldstudien, die ausreichend dokumentiert sind.

8.3.2. Entdeckte Karzinome

8.3.2.1. Relative Häufigkeit entdeckter Karzinome - Anreicherung durch die Filteruntersuchungen

Jeder 11. positive Guajaktest in 10 Feldstudien mit leichter bis mittlerer Selektion der Teilnehmer hatte zur Diagnose eines bösartigen Tumors geführt (8,8 % bzw. 99 von 1097).⁺⁾

Unser eigenes Kollektiv entspricht mit einer Tumorausbeute von 9,8 % somit recht genau allgemeinen Erfahrungen.

Bei den hochselektierten Gruppen liegt die Tumorquote erwartungsgemäß etwas höher: Jeder 7. guajakpositive (GI-) - Patient hatte an einem Malignom gelitten (13,8 % bzw. 64 von 466).⁺⁺⁾

Die Selektion von Tumorpatienten durch den modifizierten Guajaktest ist also überall recht hoch. Gegenüber unserem Ausgangskollektiv waren die Karzinomträger in unserer testpositiven Gruppe etwa um das 44fache angereichert, was gleichfalls dem bei Feldstudien⁺⁾ erzielten Durchschnitt einer 51fachen Anreicherung recht nahekommt.

Vor einer vorschnellen und unkritischen Interpretation muß jedoch gewarnt werden. Wir erinnern daran, daß bei unserem eigenen Kollektiv Karzinomträger von vorneherein etwa vierfach überrepräsentiert waren und auch in den meisten anderen Feldstudien mit einer etwa 2 - 6fachen Anreicherung von Tumorpatienten gerechnet werden muß (vgl. Tabelle 25 und 26). Ein gewisser Anteil dieser hohen Selektion an pathologischen Befunden dürfte auf das Konto dieser früher ausführlich erörterten Vorselektion gehen.

8.3.2.2. Die Stadien entdeckter Karzinome

Bei Addition der in Tabelle 24 und 25 aufgelisteten Haemocult-Studien ergibt sich eine Zahl von 848 bisher mit dem modifi-

+) Verwertbar waren folgende Studien: 26/38/62/63/64/91/166, bei 65 Gnauck die 1600 unauffälligen Vorsorgepatienten, bei 154 Otto u. M. die von ihm erwähnten Erfahrungen von 100 Ärzten sowie eigene Ergebnisse.

++) Herangezogen wurden dabei 73/74/75/108/199, bei Gnauck 65 die 6400 GI-Patienten und bei Otto u. M. dessen Krankenhaus-Gruppe (154).

zierten Guajaktest nachgewiesenen bösartigen Tumoren, darunter 7 Magenkarzinomen, ein M. Hodgkin, ein malignes Lymphom und ein Cervix-Karzinom.

Wie bei den meisten Sammelstatistiken ist die Aussagekraft dieser aufs erste eindrucksvollen Zahl bescheiden, da die bei der Karzinomfrüherkennung entscheidende Zahl der Anteil der in frühen Stadien erfaßten Tumoren ist.

Ungeachtet dieser für die Beurteilung einer Früherkennungsmethode so essentiellen Kennziffer sind in der gesamten Haemocult-Literatur einschlägige Informationen recht lückenhaft: Nur für 3,8 % aller referierten Geschwülste und zwar für 30 kolorektale und für 2 Magenkarzinome werden deren exakte Stadien mitgeteilt, sei es durch Klassifikation nach Dukes oder das TNM-System oder exakte klinische Angaben: Unter diesen Dickdarmtumoren waren dabei 17 (57 %) früh (inklusive Dukes B) und 13 (43 %) in fortgeschrittenen Stadien entdeckt worden.

Bei 193 weiteren Malignomen wurden 112 (58 %) etwas vage mit "rechtzeitig erkannt", "gut operabel", "früh" oder "noch operationsfähig" gekennzeichnet, 81 (42 %) waren schon in Spätstadien oder (fern)metastasiert.

Insgesamt liegen also nur von 223 (26,3 %) aller guajakpositiven Tumoren verwertbare Angaben über Stadien vor, wobei 58 % auf frühe und 42 % auf fortgeschrittene Karzinome entfallen. Daran gemessen liegen eigene Ergebnisse mit 73 % früh erkannter Tumoren deutlich über dem Durchschnitt.

Gnauck referiert auch günstigere Erfahrungen aus einer Umfrage unter 110 deutschen Ärzten, bei denen von 57 mit Hilfe von Haemocult entdeckten Karzinomen ein gutes Drittel als "Frühform ohne Metastasen", die Hälfte als "gut operabel, allenfalls regionale Metastasen" und etwa jedes 7. Karzinom als "weit fortgeschritten, mit Fernmetastasen" eingestuft worden waren (Gnauck 65). Dies würde zwar eine Resektionsquote von ca. 85 % bedeuten, uns erschienen allerdings diese Angaben als zu ungenau, um sie mitzählen zu können.

Das Hamburger Tumorregister, in das auch ambulant behandelte Fälle eingehen und das deswegen verlässlicher sein dürfte als die unvermeidlich selektierten und teilweise in weiten Grenzen schwankenden Klinikdaten⁺⁾ , nennt für 1971 Kurativresektionsquoten von 60 % für Kolon und 49 % für Rektumkrebs (190).

Die vorliegenden klinischen Ergebnisse von Guajakfilteruntersuchungen lassen gegenwärtig nur den sehr enttäuschenden Schluß zu, daß eine signifikante Steigerung rechtzeitig erkannter Karzinome bisher ausgeblieben ist. Auch bei Mitberücksichtigung der erwähnten Gnauck'schen Zahlen würde sich keine entscheidende Änderung ergeben.

Allerdings sind aus methodischen und statistischen Gründen definitive Aussagen über den tatsächlichen Effekt des Guajakscreenings auf die Kurativresektionsquoten kolorektaler Karzinome noch nicht möglich. Folgende Überlegung könnte den bisherigen Mißerfolg erklären:

Nach den übereinstimmenden Erfahrungen von Greegor, Gnauck, den von ihm referierten 110 Ärzten und eigenen Beobachtungen litten mehr als 2/3 aller Testteilnehmer bereits an deutlichen Symptomen (69 % von insgesamt 252 Patienten (65; 76; eigene Ergebnisse)), was unsere frühere Annahme einer relevanten Anreicherung von GI-Kranken bestätigt. Da derartige Patienten entweder ohnehin schon im Wartezimmer saßen oder den Arztbesuch für die nächste Zeit erwogen hatten, scheint ein positiver Testausfall bei ihnen die sich ohnehin abzeichnende Diagnosestellung nur wenige Wochen akzele-
riert zu haben, weswegen eine nennenswerte Steigerung der Kurativresektionsquoten nicht erzielt werden konnte. "Echte" Vorsorgeuntersuchungen, mithin solche bei völlig unauffälligen Personen, scheinen bisher noch zu selten zu sein. Daß dies keine Spekulation ist, legt unter anderem auch eine Analyse von Neumann nahe (151): Er mußte feststellen, daß

+) Die aus Kliniken mitgeteilten Kurativresektionsquoten reichen beim Kolon-CA von 47,2 % - 78,7 %, beim Rektum-CA von 58 - 83 % (3/24/164/185/214).

85 % der Frauen gleichzeitig mit ihrem Vorsorgeschein auch einen normalen Krankenschein in Anspruch nehmen, woraus geschlossen werden kann, daß zumeist nicht die Vorsorgeuntersuchung, sondern eine Behandlung oder Beratung Hauptmotivation beim Gang zum Arzt gewesen sein dürfte. Es scheint, daß diese Erfahrung der relativen Seltenheit "reiner" Früherkennungsuntersuchungen auf das Guajakscreening in der gegenwärtigen Form übertragen werden kann.

Überspitzt ausgedrückt könnte man zusammenfassen, daß einerseits beschwerdefreie Träger früher Karzinome - die eigentliche Zielgruppe aller Filteruntersuchungen - keinen ausreichenden Grund für einen lästigen Hausarztbesuch sehen und somit am Guajakscreening nur ausnahmsweise teilnehmen, andererseits werden wohlgemerkt in Arztpraxen mit einer relativ unzuverlässigen Suchmethode Patienten getestet, bei denen wegen verdächtiger Symptome ohnehin gründliche Anamnese sowie körperliche und apparative Untersuchungen angezeigt sind.

Zwar kann auch dabei ein Testergebnis eine gewisse Entscheidungshilfe etwa für die Intensität des diagnostischen Aufwandes bieten, in vielen Fällen ist der Guajaktest jedoch eigentlich überflüssig oder hat keine Konsequenzen: Welcher sorgfältige Arzt würde sich durch einen negativen Haemoccult-Test von einer klinisch indizierten Rektoskopie abhalten lassen?

Leider wird in der Literatur nur selten der genaue Beitrag des Guajaktestes bei der Diagnosestellung präzisiert. Gnauck, einer der wenigen Autoren, die dieses Thema nicht umgehen, teilt mit, daß nur jedes fünfte Karzinom (17 von 89) völlig asymptomatisch gewesen wäre und somit entscheidend infolge eines positiven Guajaktestes gefunden worden wäre. Es ist ziemlich wahrscheinlich, daß bei kritischer Sichtung jedes zweite Karzinom (oder ein noch höherer Anteil) der Haemoccult-Erfolgsliste sich als ein Ergebnis redundanter Diagnostik erweisen könnte, wobei der Test lediglich der längst üblichen Diagnostik parallel lief.

Will man tatsächlich echte Filteruntersuchungen, um noch beschwerdefreie Träger früher Stadien erfassen zu können,

müsste die gegenwärtige Praxis der ausschließlichen Verteilung an Arztbesucher zugunsten von anderen Distributionsformen aufgegeben werden.

8.3.3. Gutartige Darmerkrankungen

Die in der Literatur mitgeteilten gutartigen Darmerkrankungen variieren in weiten Grenzen, was wohl unter anderem daran liegt, daß viele Autoren sie - wenn überhaupt - nur lückenhaft dokumentiert haben.

8.3.3.1. Polypoide Läsionen

Etwa jeder sechste positive Guajaktest hatte zur Diagnose eines mindestens 1 cm großen Polypen geführt, wie unsere Analyse von 14 Arbeiten mit verwertbaren Angaben ergab (192 Polypen bei 1091 positiven Probanden). Die Häufigkeit derartiger Läsionen liegt etwa 1,6 mal höher als die von bösartigen Tumoren (n = 114 bei den gleichen Kollektiven).

Bei unseren eigenen Teilnehmern hatten wir 30 Polypen dieser Größenklasse, von denen sich 27 als adenomatöse Läsionen herausstellten. Sie waren auf 21 Probanden verteilt, betrafen also etwa jeden 5. Patienten.

Unsere Ausbeute an (größeren) Polypen scheint etwas über dem Durchschnitt zu liegen, wie unsere Relation von 1 Polypen : 4 positiven Tests andeutet. Insgesamt wiesen 40 % unserer Teilnehmer polypoide Läsionen aller Größenordnungen auf.

Der rein deskriptive Begriff Polyp bezeichnet zunächst nur umschriebene Schleimhautvorwölbungen, deren klinische Relevanz im Regelfall erst nach histologischer Klärung beurteilt werden kann (6/29/30).

Die Literaturangaben über die Inzidenz von polypoiden Läsionen reichen bei älteren Personen bzw. Verstorbenen von 1 % - 70 %, wobei hohe Quoten freilich auch durch Mitberücksichtigung winzigster Befunde zustande gekommen sind (19/204). Autopsiestudien beziffern die Häufigkeit von über 1 cm großen Polypen mit 7 - 9 % (19). Bei 983 in der eigenen

Klinik an Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden durchgeführten Koloskopien hatten sich in 21,5 % der Fälle Polypen gefunden, von denen 60 % auf adenomatöse/villöse, 34 % auf hyperplastische und 4,3 % auf Peutz-Jeghers-Polypen entfallen waren (2 % sonstige) (204).

Versucht man diese Ergebnisse und andere Literaturangaben zusammenzufassen, wird man bei beschwerdefreien älteren Personen mit einer Inzidenz von rund 5 % für adenomatöse Polypen rechnen dürfen (14/19/107/115/122/152/165).

Daraus folgt, daß adenomatöse Polypenträger bei unseren guajakpositiven Probanden etwa 3 - 4fach angereichert gewesen sein dürften, was wohl auch für andere Haemocult-Studien gelten dürfte.

Hinsichtlich Verteilung (größte Häufigkeit im Sigma), Aspekt (Relation gestielt: sessil), multiplem Auftreten, "Altersgipfel", Symptomatik (6 unserer 21 Patienten mit größeren adenomatösen Polypen waren völlig beschwerdefrei, vgl. Tabelle 27), Blutungsanamnese (von unseren adenomatösen Polypenträgern hatten 32 % nie, 16 % selten und 52 % häufiger Blut beobachtet) und Vorkommen von Adenomen mit schwerer Zellatypie (fokalen Karzinomen) entsprechen eigene Ergebnisse recht genau korrespondierenden Angaben in der Literatur, insbesondere den in unserer Klinik bereits gemachten Erfahrungen (204ff.; siehe ferner 14/19/21/107/115/122/152/155).

Die beiden Adenome mit schwerer Zellatypie in unserem Kollektiv illustrieren recht nachdrücklich das, was wir im Einleitungskapitel bereits über das Entartungsrisiko adenomatöser Polypen geschrieben hatten.

Auch das von uns gefundene villöse Adenom war in jeder Beziehung typisch: es trat im Sigma auf wie rund 90 % der Zotten-tumoren (7/57), war wie fast immer singulär (72) und saß breitbasig auf; wie die meisten villösen Adenome mußte es durch Segmentresektion entfernt werden; bezüglich Entartungsrisiko verweisen wir auf die Einleitung.

Während die gefundene Zahl von Divertikulose, Hämorrhoiden und Fissuren bei dem Alter unserer Probanden keine Überras-

schung geboten hatte, erscheint die Zahl von 6 Proktitis/Colitis ulcerosa-Patienten unerwartet hoch. In mindestens 2, wahrscheinlich aber 4 Fällen wurde durch unsere Untersuchung die Erstdiagnose und damit spezifische Therapie initiiert.

8.3.3.2. Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Erkrankungen im oberen GI-Trakt müssen pro Tag mindestens 15 - 20 ml Blut verlieren, wenn sie einen positiven Guajaktest auslösen sollen.

Einigermäßen sicher dürfte dies für Ulcuspatienten und Karzinomträger zutreffen. Bei Patienten mit Erosionen und Magenpolypen ist ein Zusammenhang mit dem positiven Testausgang nicht sehr wahrscheinlich.

Daß wir 2 Magenfrühkarzinome in unserem Kollektiv hatten, war wohl mehr zufallsbedingt, da in großen Statistiken auf jeweils 272 durchgeführte Gastroskopien nur 1 gefundenes Frühkarzinom entfällt (139ff., siehe auch 31/171/173/188). Beide Patienten hatten übrigens gleichzeitig plausible Blutungsquellen im Darmbereich (Sigma-CA bzw. Hämorrhoiden und Fissuren).

Bei 9,4 % unserer Probanden (n = 11) waren Magenpolypen gefunden worden, von denen allerdings die meisten recht klein waren. Histologisch entsprachen sie üblichen Erfahrungen, wenn man von den 2 Fällen der sonst sehr seltenen cystischen Magenpolypen (Gastritis cystica; Histologie: Prof. Elster, Pathologisches Institut der Krankenanstalten Bayreuth) absieht.

Adenomatöse Magenpolypen korrelieren mit Magenkarzinomen, auch hyperplasiogene Polypen gelten als Indikator für gesteigertes Entartungsrisiko der Magenschleimhaut (9/103/173/187).

8.4. "Falsch-positive" Testergebnisse

Wie eine Sichtung der in Tabelle 24 dargestellten Guajakstudien ergibt, schwanken die Quoten von falsch-positiven

Testergebnissen zwischen 2 und 55 %; in den meisten Fällen liegen sie freilich nicht sehr weit vom Durchschnittswert (25 %) entfernt. Eigene Ergebnisse liegen mit 2 - 10 % unaufgeklärter Testreaktionen in der Spitzengruppe zusammen mit Resultaten von Deyhle, Warm und Otto u. M. (22/154/199).

Wir hatten bereits früher darauf hingewiesen, daß derartige Aussagen "weiche Daten" sind, da man über die Relevanz vieler Erkrankungen als hinreichend plausible Blutungsquelle geteilter Meinung sein kann und Nachuntersuchungen Tage oder Wochen nach einem positiven Test ohnehin nur hypothetische Rückschlüsse gestatten.

Wir haben deswegen bewußt auf einen (pseudoexakten) Einzelwert verzichtet und dafür einen Bereich angegeben, in dem je nach großzügigeren oder strengeren Maßstäben unsere Quote falsch-positiver Befunde eingeordnet werden kann.

Größenordnungsmäßig differierende Ergebnisse bei verschiedenen Guajakstudien können wie folgt interpretiert werden:

1. Mit steigendem diagnostischen Aufwand, insbesondere mit routinemäßiger Koloskopie wie bei Deyhles und unserer Studie, sinkt die Quote von Probanden ohne nachweisbare Blutungsquelle.
2. Wenn - wie beispielsweise bei Durst u. M. - auch relativ schwache Farbreaktionen noch als positiv gewertet werden, ist eine niedrigere Ausbeute von pathologischen Befunden nicht verwunderlich.

Wir haben übrigens den Eindruck, daß schwerere Krankheiten überwiegend recht ausgeprägte und häufig dreimal positive Farbreaktionen verursachen: Nur 10 % der nachuntersuchten Probanden hatte 3 positive Tests gehabt; bei den 12 Betroffenen hatten wir 4 Karzinome, 1 Polypen mit schwerer Zellatypie, 1 adenomatösen Polypen und 2 Fälle mit Proktitis/Colitis ulcerosa gefunden! Umgekehrt hatten 50 Probanden mit Bagatellerkrankungen in 41 Fällen nur 1, in 7 Fällen 2 und nur in 2 Fällen 3 positive Guajaktests (vgl. Tabelle 27).

3. Die umstrittenen Diätmaßnahmen, die falsch-positive Resultate mitbedingen können, waren bereits mehrfach thematisiert worden.

Wir können zusammenfassend feststellen, daß ein direkter Vergleich der Quoten aus einer Vielzahl von Gründen nicht möglich ist.

Wenn man ein leicht bis mittelgradig selektiertes Kollektiv untersucht, beim Ablesen der Reaktionen einen mittleren Maßstab anlegt und eine einigermaßen lückenlose Diagnostik betreibt, dürften bei 4/5 der guajakpositiven Probanden entsprechende Blutungsursachen nachweisbar sein.

8.5. Falsch-negative Testbefunde

Bis zu den ersten systematischen Untersuchungen durch Deyhle u. M. (22) waren in der Literatur nur 2 falsch-negative Testversager erwähnt worden. Die Züricher Gruppe konnte diese optimistischen Annahmen auf Anhieb falsifizieren: Jedes 4. Karzinom und fast jeder 2. größere Polyp in ihrer ersten Serie waren im Guajaktest negativ geblieben. Unter ihrer später praktizierten Nußdiät waren zwar alle 10 damit provozier-ten Tumoren nachweisbar, diese recht kleinen Zahlen konnten jedoch Zweifel an der Zuverlässigkeit nicht mehr ausräumen, zumal 1/3 ihrer größeren Polypen weiterhin negativ geblieben war.

Seitdem wurden in rascher Folge weitere negative Tests bei Karzinompatienten bekannt: Kanzler u. M. (110) berichten von 6, Warm u. M. (199) von 7, Gnauck (66) von 3 eigenen und 6 ihm berichteten Fällen, Winawer (213) von 2, Greeger (78) von 2, Walther (198), Göttler (70) und Ostrow u. M. (158) von je einem derartigen Fall. Auch wir selbst haben inzwischen 4 solcher Testversager gesehen. Otto u. M. (154) haben beobachtet, daß bei 4 Patienten Tumoren trotz 10facher Nachtestung stets negativ geblieben waren. Schewe u. M. (177) registrierten bei 84 Karzinomträgern nicht weniger als 30 unauffällige Tests. - Insgesamt sind damit wenigstens 72 Fälle von falsch-negativen Guajaktests bekannt.

Wenn Greegor derartige Ergebnisse auch in neuesten Arbeiten (78) kaum zur Kenntnis nimmt und ansonsten ausnahmslos als Patientenfehler (zu wenig ballastreiche Kost) interpretiert, ist dies für uns nicht nachvollziehbar.

Solange ausreichend große Untersuchungen noch ausstehen, wird man deswegen bei Karzinomen mit einer Quote von 20 - 30 % falsch-negativer Testversager ausgehen müssen.

Bei größeren Polypen muß man sogar mit rund 50 - 60 % negativer Tests rechnen, was neben den empirischen Ergebnissen von Schewe u. M. (58 % Versager) auch folgende Überlegung nahelegt: Unterstellt man, daß 5 % unserer über 50 Jahre alten Probanden ($n = 4029$) Träger adenomatöser Polypen jeglicher Größenordnung und 1 % Träger von über 1 cm großen Läsionen gewesen wären, hätte man bei 200 Teilnehmern derartige Polypen und bei 40 Personen größere Adenome erwarten können. Tatsächlich sind aber nur bei 21 Probanden über 1 cm große und bei weiteren 5 Teilnehmern kleinere adenomatöse Polypen gefunden worden, was die von Deyhle und Schewe gemachten Erfahrungen recht gut bestätigen dürfte.

Die von Deyhle u. M. empfohlene Zufuhr von Nüssen und Vollkornbrot oder Vorschläge zu einer stark dickdarmfüllenden Diät sind zwar plausibel, aber empirisch bisher noch unzureichend abgesichert. Wie bei allen Diätvorschriften sind wir äußerst skeptisch, was deren tatsächliche Befolgung anbelangt.

Insgesamt muß konstatiert werden, daß das Problem falsch-negativer Testresultate bis vor kurzem extrem vernachlässigt worden war. Das Interesse konzentrierte sich fast ausschließlich auf die falsch-positiven Ergebnisse, derentwegen anscheinend Chargenempfindlichkeit bzw. Ablesevorschriften geändert wurden.

Sollten sich die deprimierenden Erfahrungen von Schewe u. M. bestätigen, wäre man dabei nicht nur über das Ziel hinausgeschossen, sondern hätte den Wert der Methode überhaupt zur Disposition gestellt, da Fehlerquoten von über 35 % undiskutabel wären. Eine Filteruntersuchung steht und fällt

mit einer niedrigen falsch-negativen Versagerquote, während bei falsch-positiven Resultaten Kompromisse durchaus gemacht werden dürfen: 50 frustrane Rektoskopien können leichter hingenommen werden als ein übersehenes Karzinom.

9. DIE GUAJAKMETHODE IM VERGLEICH ZU ANDEREN FRÜHERKENNUNGS- VERFAHREN

Im folgenden Teil soll versucht werden, die Guajakfilteruntersuchung mit anderen für kolorektale Karzinome bisher vorgeschlagenen oder praktizierten Früherkennungsmaßnahmen zu vergleichen, wobei neben der eigentlichen diagnostischen Wertigkeit die für die Präventivmedizin essentiellen Kriterien der praktisch erreichbaren Beteiligungsquoten und der jeweiligen Kosten erörtert werden müssen.

9.1. Die rektal-digitale Untersuchung

Nachdem zahlreiche renommierte Autoren die Meinung vertreten hatten, daß bis zu 90 % (20) der Rektumkarzinome und -polypen digital getastet werden könnten (59/102/165/214) und von Urologen gleichzeitig für Routineuntersuchungen der Prostata plädiert worden war (1/116), hatte der Gesetzgeber 1971 auch für Männer über 45 eine jährliche kostenlose Vorsorgeuntersuchung eingeführt, die im wesentlichen aus einer rektal-digitalen Palpation des Mastdarms und der Prostata bestehen sollte. In den gynäkologischen Präventivprogrammen waren bereits seit Jahren rektale Austastungen enthalten gewesen (147/148/181/182).

Trotz einiger begrüßenswerter Resultate ist diesen Bemühungen ein durchschlagender Erfolg versagt geblieben (1/13/58/59/116/148/151/181).

Nur ein verschwindend kleiner Anteil von Rektumkarzinomen war im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen entdeckt worden, beispielsweise in Baden-Württemberg 1973 nur 4,6 % (150). Über die entscheidend wichtige Frage, ob diese Karzinome denn tatsächlich in deutlich früheren Stadien als bisher gefunden wurden, ließ sich noch nichts Sicheres sagen. Erste Zwischenergebnisse wirkten ernüchternd (116/150).

9.1.1. Eine wichtige, aber keineswegs die einzige Ursache für dieses magere Ergebnis waren zweifellos die niedrigen Beteiligungsquoten, die 1977 im Bundesdurchschnitt bei den Männern 18,1 % und bei den Frauen 35,7 % betragen hatten, wobei hinzugefügt werden muß, daß ältere Frauen ähnlich schlechte Teilnahmequoten aufweisen wie Männer (180).⁺⁾

Eine ganz langsam steigende Tendenz ist zwar durchaus erkennbar, trotzdem muß davon ausgegangen werden, daß gegenwärtig nur jeder 5. Bundesbürger über 45 zu Vorsorgeuntersuchungen geht.

Daß sogar diese Zahlen einen zu optimistischen Eindruck erwecken, legt eine Analyse von Neumann nahe (151, vgl. ähnliche Ergebnisse 180), derzufolge 85 % der Personen gleichzeitig mit dem Vorsorgeschein auch einen normalen Krankenschein in Anspruch nehmen, woraus geschlossen werden kann, daß "echte" Präventivuntersuchungen in Wirklichkeit noch viel seltener sind und überwiegend nur Personen erfaßt werden, die ohnehin gerade beim Hausarzt sind.

Wahrscheinlich wären manche derjenigen Karzinome, die im Augenblick als vermeintliche Erfolge der Präventivprogramme präsentiert werden, auch ohne Vorsorgeuntersuchungen (beim gleichen Arztbesuch) entdeckt worden.

Es fehlt nicht an Erklärungsversuchen für die schlechte Beteiligung, von denen viele eher psychologisierend Krebsängste, fatalistische Einstellungen zu den Therapiemöglichkeiten und ähnliche Faktoren stark in den Vordergrund stellen (68/207/208).

Auf der anderen Seite gibt es auch gewichtige Argumente dafür, daß die Bevölkerung nicht a priori desinteressiert ist, sondern daß ein Hindernislauf von ganz trivialen und pragmatischen Schwierigkeiten viele von einer Vorsorgeuntersuchung abschreckt: Schwer durchschaubare Krankenkassenformulare und -scheckhefte, Anmeldefristen und lange Wartezeiten bei Ärzten,

+) Die Beteiligungsquoten unterliegen auch starken regionalen Schwankungen: Baden-Württemberg 1973: 16 % bzw. 29 % (M:F); Rheinland-Pfalz 1973: 8,6 %/24 %; Bayern 1974: 7,3 % (nur Männer). Auf die unterschiedlichen Quoten von Krankenversicherungen war bereits früher eingegangen worden.

schlichtes Informationsdefizit^{+) über Berechtigung zu und Ablauf von Vorsorgeuntersuchungen, bei Berufstätigen wenig Möglichkeiten zu Untersuchungen nach Feierabend, zumal stundenlange Abwesenheit während der Dienstzeit als unkollegial oder Drückebergerei empfunden wird etc. (11/36/69).}

In der Tat haben Früherkennungsaktionen, bei denen diese Schwierigkeiten ausgeräumt worden waren, beachtlich hohe Resonanz gefunden: An der Münchener Diabetes-Suchaktion 1967 hatten sich 72 % der Bürger beteiligt (135), im Rahmen eines gutorganisierten "Modells einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung" in Baden-Württemberg hatten sich 63 % aller Aufgerufenen, bei den 40-60jährigen sogar weit über 70 % zu den ärztlichen Untersuchungen eingefunden (4).

So wenig also Grund zur Resignation wegen angeblich unüberwindlicher Interesselosigkeit der Bevölkerung besteht, so groß sind die Probleme einer Umsetzung obiger Erfahrungen und sozialpsychologischer Erkenntnisse in die Praxis, so daß kurz- und mittelfristig beim derzeitigen Vorsorgekonzept entscheidende Verbesserungen wohl nicht zu erzielen sind.

Guajaktests haben demgegenüber den außerordentlichen Vorteil, daß sie zuhause ausgeführt werden können, wohl kaum mit Schmerzen und Ängsten assoziiert werden und technisch wie ästhetisch genauso zumutbar sind wie der Umgang mit Toilettenpapier.

Gnauck und Durst hatten wohlgemerkt bei Einzelaktionen im Schnitt 40 % (28-56 %) der Angeschriebenen zur Teilnahme bewegt und damit auf Anhieb eine doppelt bis dreimal so hohe Beteiligungsquote erreicht wie Vorsorgeuntersuchungen, die einen Arztbesuch erfordern. Bei kontinuierlichem Angebot, optimierten Gebrauchsanweisungen und mit Unterstützung der Massenmedien erscheint eine Steigung auf die von Gnauck unter günstigen Bedingungen (höhere soziale Schichten etc.) erreich-

+) Vergleiche den Erfolg von Aufklärungskampagnen wie die "Woche der Krebsvorsorge" 1973 in Baden-Württemberg (69), die zu einer spürbar höheren Beteiligung im Vergleich zu Nachbarländern geführt hatte.

ten 56 % durchaus realistisch, zumal mit Glucoseteststäbchen ja bereits weit höhere Quoten erzielt worden waren.⁺⁾
(Werden Guajakproben allerdings nur im Zusammenhang mit einem Arztbesuch ausgegeben, muß natürlich ein solcher Vorteil entfallen!)

9.1.2. Eine zweite Ursache für den begrenzten Erfolg rektal-digitaler Vorsorgeuntersuchungen ist wohl darin zu suchen, daß die Zahl der digital erreichbaren Tumoren offensichtlich überschätzt worden war: Es mag zutreffen, daß Untersucher mit ausgeprägt arachnodaktylem Habitus tatsächlich 90 % der Rektumtumoren (20) palpieren können. Normalerweise wird man jedoch wesentlich weniger im Rektum erreichen können, ganz abgesehen von den sich immer mehr in den Vordergrund schiebenden Sigma- und Kolontumoren.

Hastings hatte ja simultan zu seinen Guajakuntersuchungen 2933 Probanden digital austasten lassen, wobei alle 4 der später durch positive Tests gefundenen Karzinome nicht nachgewiesen werden konnten. - Auch in unserer eigenen Studie hatten wir kein einziges der 4 Rektumkarzinome und keinen der 3 tieferen Rektumpolypen tasten können.

Wir halten deswegen die Angaben von Ottenjahn (155) für realistisch, der nur 12 - 15 % aller kolorektalen Karzinome für palpierbar hält.

Wir wollen keineswegs den Wert der rektal-digitalen Untersuchung infragestellen, die gar nicht oft genug durchgeführt werden kann. Auch ist ein entsprechender Palpationsbefund ziemlich beweiskräftig (im Gegensatz zu einer Guajakreaktion), von den urologischen, gynäkologischen und dermatologischen Simultanbefunden ganz abgesehen.

+) Der bei allgemeiner Verteilung bisher bestehende Nachteil durch Verluste von unbenutztem Testmaterial ließe sich übrigens durchaus vermeiden: Hastings' und eigene Erfahrungen lassen erkennen, daß nach Einführen einer minimalen Hürde völlig Desinteressierte wirksam eliminiert werden und dadurch sehr hohe Rücklaufquoten um 80 % erreicht werden könnten; In beiden Studien war dies durch das persönliche Abholen des Guajakmaterials geschehen. Man könnte aber genauso gut kostenlose Anforderungskarten oder Abholgutscheine z.B. für Apotheken ausgeben.

Als einzige Filteruntersuchung ist diese Methode jedoch stets durch die nur langsam steigerbare Beteiligungsquote limitiert, ganz abgesehen von der Tatsache, daß 4/5 aller kolorektalen Karzinome sich dem palpierenden Finger entziehen.

9.2. Die Reihenrektoskopie

7 von 11 (neu)entdeckten Kolorektalkarzinomen konnten in unseren Nachuntersuchungen rektoskopisch zuverlässig nachgewiesen werden, was sich mit den Erfahrungen großer Statistiken deckt (11/60/98/113/174/186).

Da dieses hochwertige Diagnostikverfahren ambulant durchführbar, schnell, in Händen Erfahrener leidlich schmerzlos und fast komplikationsfrei und dabei noch relativ kostengünstig ist, hat die Rektoskopie mehrfach in großen Screeningprogrammen Verwendung gefunden (11/113/169/209). Dennoch ist eine Einführung in allgemeine Vorsorgeprogramme aus finanziellen Gründen vorläufig gescheitert: Man hat ausgerechnet, daß für ein zusätzlich in noch kurablem Stadium gefundenes Karzinom (bzw. für eine zusätzliche 5-Jahres-Überlebenszeit) 70.000 \$ aufgewendet werden müßten (11). Wir verweisen auch auf unsere Kostenanalyse auf S.50, derzufolge bei einer Reihenrektoskopie die Kosten für ein entdecktes Karzinom 3 - 5 mal so hoch wie bei unserer Guajakfilteruntersuchung gewesen wären.

Anderslautende günstige Erfahrungen beruhen entweder auf vorselektierten Samples mit entsprechend hoher Ausbeute, auf extrem optimistischen Kostenrechnungen oder auf allem beiden (11).

9.3. Röntgenreihenuntersuchungen

Sie wären noch aufwendiger als rektoskopische Untersuchungen, und wären wegen der hohen Strahlendosis und einer gewissen Komplikationsquote extrem problematisch.

9.4. CEA

Die Entdeckung des carcinoembryonalen Antigens (CEA) in Adenokarzinomen des Kolons durch Gold und Freedman 1965 und anfäng-

liche Berichte über Vorkommen bei bis zu 97 % dieser Erkrankungen hatte vorübergehend die Hoffnung geweckt, eine Art Wassermann-Reaktion des Dickdarmkrebses gefunden zu haben (5/129/130/131/140).

Mittlerweile wissen wir jedoch, daß gerade bei dem für Früherkennung entscheidenden Stadium Dukes A nur 14 % stark (über 10 ng/ml Serum) und nur 40 % deutlich (über 2,5 ng/ml) erhöhte CEA-Werte aufweisen, die Spezifität und Sensivität also bei weitem zu niedrig liegen (131). Davon abgesehen wäre der hohe Preis eines Radioimmunoassays in Screeningprogrammen utopisch.

Die Domäne der CEA-Bestimmungen liegt derzeit in der Nachsorge von Kolon-CA-Patienten, wo ausbleibender postoperativer Abfall bzw. ein Wiederanstieg für unvollständige Resektion, Rezidivierung oder Metastasen sprechen.

9.5. Fragebogen

Um Fehlinterpretationen vorzubeugen: unser Fragebogen sollte in erster Linie der Repräsentanzkontrolle und anderen auf Seite 53 erwähnten Zwecken dienen, war also nicht für Filteruntersuchungen konzipiert.

Ein Blick auf Tabelle 27 zeigt, daß es dennoch reizvoll ist, unsere Fragebogenergebnisse auch auf dem Hintergrund eines möglichen Screeningeinsatzes zu diskutieren:

Bei allen dort aufgeführten Symptomen waren Karzinomträger - unsere 11 neuentdeckten wie 3019 zur Repräsentanzkontrolle der jüngeren Literatur entnommene (3/35/40) - im Vergleich zu guajaknegativen "gesunden" Teilnehmern um das doppelte bis dreizehnfache (alterskorrigiert: um das zehnfache) überrepräsentiert.

Auch im Vergleich zu den ja zumeist kranken restlichen Guajakpositiven unterschieden sich die Karzinompatienten mit Ausnahme der ähnlich hohen Blutungsanamnese noch recht deutlich, vor allem bei den Angaben über "unklare Gewichtsverluste".

Ganz allgemein hatten die tumorfreien Nachuntersuchungen ein Beschwerdebild ähnlich wie die "Gesunden", wobei sich bemerkens-

Tabelle 27 Vergleich von Symptomen

verschiedener Patientengruppen mit denen guajaknegativer Testteilnehmer

Ausgewählte Symptome und Guajaktestergebnisse von Patienten mit neu-entdeckten Kolorektalkarzinomen, Trägern adenomatöser Dickdarmpolypen, Patienten mit kleineren Darmerkrankungen (Hämorrhoiden, Divertikulose, Fissuren u.ä.), der Summe aller tumorfreien Nachuntersuchten sowie guajaknegativer Testteilnehmer.

Zur Repräsentanzkontrolle sind in Klammern die Symptomquoten von 3019 bösartigen Kolon- und Rektumtumoren aus jüngerer Literatur beige-fügt (Durchschnittswert der Quoten von Faltermann 1974, Anders et al. 1973 und Feurle et al. 1974: (35,3,40))

Patienten mit	Karzinomen	adenomatösen Polypen	kleinen Leiden	tumorfreie Nachuntersuchte	guajak-negative Testteilnehmer
n	11 (3019)	25	50	104	4880
Guajakprobe +++	4	2	2	6	
++	4	11	7	25	
+	3	12	41	73	
+++ in %	35%	8%	4%	6%	
"häufig/oft Blut gesehen"	64% (55%)	52%	54%	58%	10,6%
"Abdominalschmerzen"	73% (71%)	40%	42%	46%	32,8%
" <u>stärkere</u> Abdominal-Schmerzen"	35%	20%	23%	21%	8,1%
"Stuhl-änderungen"	54% (67%)	40%	35%	39%	30,0%
"unklarer Gewichtsverlust"	45% (50%)	8%	-	5%	3,5%
"Leistungsabfall"	36% (37%)	20%	20%	22%	14,5%
Durchschnittsalter in Jahren	54,3	58,3	52,9	54,6	53,1

werterweise die Träger adenomatöser Polypen praktisch nicht von Bagatell-Erkrankten differenzieren ließen.

Wenn man obige 5 Symptome miteinander kombiniert, ergibt sich bei solchermaßen verdächtigen Personen eine beachtlich hohe Selektion pathologischer Befunde:

Unter nur 27 Probanden, die alle 5 Symptome angekreuzt hatten, befanden sich 2 Karzinomträger und ein Patient mit einem villösen Adenom!

Wenn man bestimmte Symptome doppelt gewichtet⁺), hätte man unter nur 28 Personen 3 von 11 Dickdarmneoplasmen (und das villöse Adenom) finden können!

Stark suspekta Antwortmuster scheinen also hochselektiv zu sein. Freilich nimmt die Auslese bei weniger typischer Symptomatik rasch ab und ist dann dem Guajak-Screening weit unterlegen: Geht man vergleichsweise von der Zahl unserer nachuntersuchten Testpositiven aus, wären unter den 117 am meisten verdächtigen Antworten statt 11 Dickdarm- und eines Magen-CAS nur 6 Tumoren und nur 3 von 25 adenomatösen Polypen gefunden worden, unter 500 Testteilnehmern (10 %) wären es 8 bösartige und 8 gutartige Neubildungen gewesen und um 11 von 12 Malignomen nachzuweisen, hätte man 1332 bzw. 27 % aller Probanden nachuntersuchen müssen, wobei trotzdem 13 adenomatöse Polypen (darunter ein fokal entarteter) übersehen worden wären.

Unsere Ergebnisse lassen aus mehreren Gründen noch keine sicheren Rückschlüsse auf die mögliche Leistungsfähigkeit von Fragebögen bei Filteruntersuchungen zu:

9.5.1. Unser Fragebogen war kein professionelles Produkt eines erfahrenen Sozialwissenschaftlers und - wie gesagt - gar nicht für Screening konzipiert. Dementsprechend könnten die Fragen in Auswahl und Formulierung noch erheblich verbessert werden, von der notwendigen methodischen Absicherung (siehe S. 56) ganz zu schweigen (8/33/79/89/178).

⁺) Die Gewichtung mußte bereits bei der Programmierung der Auszählprogramme nach Plausibilität vorgenommen werden; deswegen war es leider nicht möglich, die objektiv vorhandenen Unterschiede in der Aussagekraft der einzelnen Symptome zu berücksichtigen.

9.5.2. Statt unbewertete oder nur subjektiv gewichtete Symptome zu kombinieren, könnte man aussagekräftige Symptome wie "unklare Gewichtsverluste" (CA-Träger : "Gesunde" wie 10 : 1) oder "erhebliche Abdominalschmerzen" entsprechend stärker und relativ unspezifische Beschwerden schwächer berücksichtigen (Gewichtung z.B. durch Quotienten Häufigkeitsdifferenz : Standardfehler), um dadurch ein wesentlich trennschärferes Punktesystem für tumorverdächtige Symptommuster zu erarbeiten.

Eine noch bessere Ausbeute verspricht der Einsatz von einschlägigen statistischen Verfahren wie die Errechnung von Likelihood-Quotienten (vgl. Koller "Mathematisch-statistische Grundlagen der Diagnostik" (8)), die sich bei ähnlichen Problemen in der Medizin bereits bewährt haben (vgl. den Versuch von Küstner u. M., aus mehreren relativ unspezifischen Laborwerten stark tumorspezifische Cluster herauszuarbeiten (115)).

Auch wenn sogar optimale Fragebögen die Trefferquote von Guajaktests nicht erreichen dürften, bieten sich bestimmte Anwendungsmöglichkeiten in der Karzinomfrüherkennung an, die eine intensivierte Forschung an medizinischen Fragebögen rechtfertigen:

1. Schewe u. M. hatten bekanntlich bei 84 Karzinompatienten nicht weniger als 30 falsch-negative Testergebnisse (= 36 %) registrieren müssen (177). Bereits die Mitberücksichtigung der anamnestischen Angabe von Blut im Stuhl reduzierte diese hohe Versagerquote auf 14,1 %. Beim Heranziehen auch der übrigen klassischen Symptome wären sogar nur 2,4 % der Karzinome unentdeckt geblieben.

Bei falsch-negativem Testausfall würde somit ein gleichzeitig ausgegebener Fragebogen eine gute Chance bieten, trotzdem noch eine intensive Tumordiagnostik zu initiieren.

2. Einmal ausgearbeitet wären Fragebögen konkurrenzlos preiswert und könnten deswegen häufig wiederholt werden. Die Auswertung könnte durch medizinisches Hilfspersonal oder sogar von den Probanden selbst vorgenommen werden, wenn beispielsweise suspekte Antworten mit mehr oder weniger hohen Punktezahlen versehen wären, die am Schluß addiert werden könnten: Nach Errechnung von höheren Verdachtspunktwerten wären wahrscheinlich sogar präventivmedizinisch primär desinteressierte Personen bereit, sich zu hausärztlichen Vorsorgeuntersuchungen zu begeben.

3. Gierhake und andere Skeptiker bezüglich der Karzinomfrüherkennung haben immer wieder mit Recht darauf hingewiesen (59), daß im gegenwärtigen Rahmen sogar bei 100 %iger Beteiligung nur 14 % aller bösartigen Erkrankungen erfaßt werden können. Fragebögen bieten den prinzipiellen Vorteil, daß sie auf jedes Tumorsymptom überhaupt abzielen können, auch wenn wie für Magen- oder Bronchialkarzinome derzeit keine preiswerten Suchtests existieren. Derzeit nicht finanzierbare, gleichwohl treffsichere Verfahren wie gastroscopische Fahndung nach Magenfrühkarzinomen oder Röntgenreihenuntersuchungen könnten nach Erarbeitung eines Risikokatasters mit Hilfe von Fragebögen bei gezieltem Einsatz ökonomisch werden (31/139/171/173/188).

Verlassen wir den speziellen Problemkreis des Screeningeinsatzes von Fragebögen und werfen wir einen Blick auf die Erfahrungen, die sonst mit anamnestischen Fragebögen in der Medizin gemacht worden sind:

Die Teilnahmebereitschaft liegt bei unselektierten Personen meist um 50 %, bei günstiger Ansprache bei 75 %, in Kliniken mit Fragebogenanamnesen noch höher (33). Unsere eigene Rücklaufquote von 82,2 % (4939 von 6007) ist eine der höchsten, die bei allgemein verteilten Fragebögen überhaupt bekannt wurde.

Nach Fahrenberg (33) lassen sich medizinische Fragebögen bei allen Personen mit einem IQ über 80 % – also 9/10 – der Bevölkerung voll anwenden, was in Übereinstimmung mit den sehr hohen Verwertbarkeitsquoten auch bei alten Leuten bei unserem eigenen Fragebogen steht. (Einzelheiten siehe Tabellen 6 und 7).

Gutkonstruierte anamnestische Fragebögen haben nach Grüntzing u. M. (79) in Reliabilität und Testreteststabilität Übereinstimmungsquoten um 85 % und stehen damit üblichen Anamnesen nicht nach (8/89). In Kombinationen mit Anamnesen tragen sie dazu bei, daß diese zuverlässiger und schneller von statten gehen können (8/47/82).

Gegenüber Anamnesen haben sie den Vorteil der Standardisierung.+)

9.6. Zusammenfassung: "Multiphasic Screening" optimal

Stark suspekta Antwortmuster in Screening-Fragebögen dürften eine ähnlich hohe Treffsicherheit aufweisen wie positive Guajaktests. Bei weniger typischen Symptom-Kombinationen scheint die Trefferquote allerdings relativ schnell abzunehmen und ist dann der Guajakmethode eindeutig unterlegen.

Fragebögen bieten sich somit in erster Linie als ideale Ergänzung von objektiven Vorsorgeuntersuchungen an, da sie einerseits bei Versagen objektiver Suchmethoden immer noch gewisse Chancen zur Karzinomentdeckung bieten, andererseits das riesige Feld von Erkrankungen, für die es zur Zeit noch keine Teststreifen oder ähnlich preiswerte Suchmethoden gibt, wenigstens mit begrenztem Erfolg abdecken können. Darüber hinaus erscheint die Hoffnung nicht unbegründet, daß mit breitgestreutem Einsatz von Fragebögen der unverändert kleine Kreis von Teilnehmern an Vorsorgeuntersuchungen entscheidend ausgeweitet werden könnte.

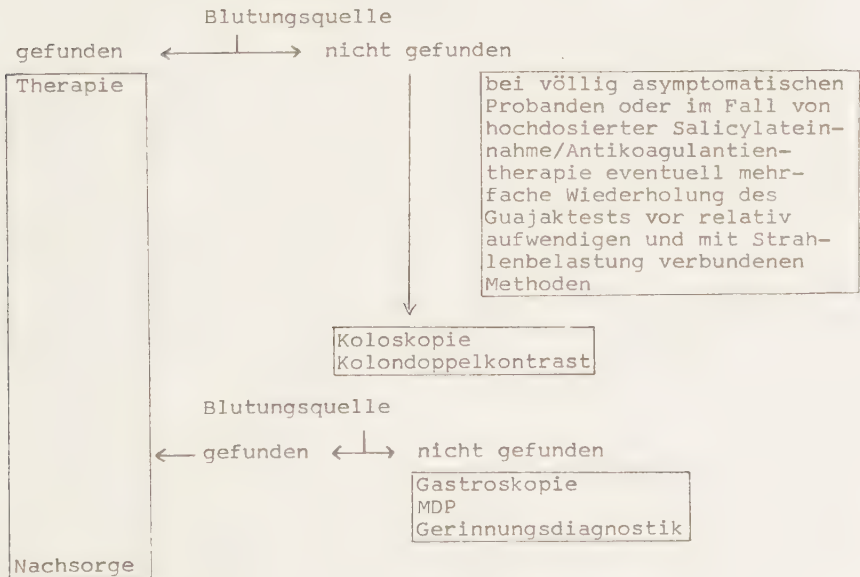
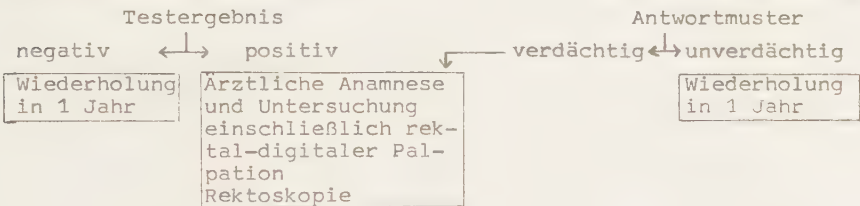
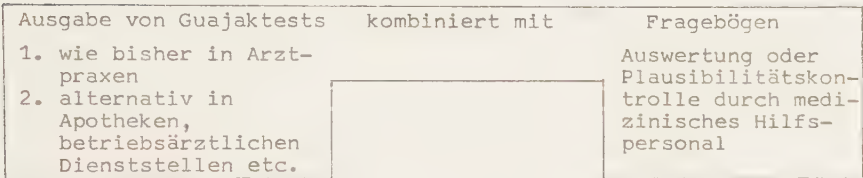
Ein Vergleich mit anderen praktizierten oder diskutierten Früherkennungsverfahren für kolorektale Karzinome zeigt, daß die Guajakmethode im Hinblick auf ein ausgewogenes Verhältnis von Treffsicherheit, niedrigen Kosten und Zumutbarkeit sprich erreichbare Teilnahmequote recht gut abschneidet.

+) Wie unzulänglich und extrem schlecht reproduzierbar die übliche Anamnesedokumentation und die gängige "Archäologische Aufarbeitung alter Krankenblattarchive" (Propper 161) ist, mußten wir bei unserer Literatursichtung zur Symptomatik von Kolorektalkarzinomen immer wieder registrieren: Beim Rektumkarzinom schwanken die Angaben wohlgeordnet in großen und sehr großen Statistiken über "Gewichtsverlust" zwischen 9 % und 49 % (10/40); über "Schmerzen" zwischen 35 % und 65 % (40/164), "Änderungen der Stuhlgewohnheiten" zwischen 32 % und 71 % (bei Berücksichtigung von frühen Stadien sogar zwischen 17 % und 71 %) (40/164). Derartige Differenzen spiegeln mit Sicherheit die unterschiedlichen Anamnese- und Dokumentationsgewohnheiten der Kliniken eher wieder als die reale Häufigkeit von Symptomen!

Es wäre jedoch töricht, die Früherkennung unter dem Gesichtspunkt der Konkurrenz von Methoden zu betrachten. Alle Überlegungen sprechen vielmehr dafür, daß eine diagnostische wie ökonomische Optimierung ausschließlich durch sinnvolle Kombinationen erreichbar ist, wofür im angelsächsischen Sprachraum sich der Begriff "multiphasic screening" eingebürgert hat.

In Erweiterung eines Vorschlags von Winawer (212) stellen wir folgendes Vorgehen zur Diskussion:

Vorfeld: Fragebögen zur Selbstausswertung (durch Addition von "Verdachtspunkten" suspekter Antworten), zugleich Volksaufklärung über die wichtigsten Tumorsymptome nicht nur von Kolorektal-, sondern auch von Bronchial- und Magenkarzinomen, gynäkologischer Tumoren usw. in Kombination mit Anleitungen zur Selbstuntersuchung geeigneter Organe (Haut, Mamma). Breite Streuung durch Beilagen in Zeitungen, Krankenkassenroutinekorrespondenz, Plakate etc.



10. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND BEURTEILUNG VON FILTER- UNTERSUCHUNGEN MIT DEM NACH GREGOR MODIFIZIERTEN GUAJAKTEST

Im folgenden soll eine Zusammenfassung der eigenen und fremden Erfahrungen mit dem modifizierten Guajaktest vorgenommen werden, wobei die in der Einleitung aufgeführten Kriterien der WHO für Filteruntersuchungen im Hinblick auf das Guajakscreening beantwortet werden sollen.

10.1. Repräsentanz

Die Quote an positiven Testreaktionen und insbesondere die Ausbeute an pathologischen Befunden müssen stets auf dem Hintergrund der Tatsache gesehen werden, daß bei den weitaus meisten Guajakstudien die Teilnehmer nicht als repräsentativ für die über 45jährige Bevölkerung angesehen werden dürfen. Dies dürfte in erster Linie durch eine mehr oder weniger hohe Anreicherung von Personen mit gastrointestinalen Beschwerden oder - Krankheiten bedingt sein, die zur Teilnahme an Guajaktestaktionen oder hausärztlichen Vorsorgeuntersuchungen weitaus besser motiviert gewesen sein dürften als Gesunde.

Daneben scheint auch noch ein "Erstuntersuchungseffekt" eine gewisse Rolle zu spielen, der sich bei jährlich wiederholten Tests verlieren dürfte und möglicherweise sogar von einer unter den heutigen Erwartungswerten liegenden Ausbeute an Tumoren abgelöst werden könnte (Karzinomprophylaxe durch Polypektomie).

Bei Vergleichen oder Verallgemeinerungen muß jedenfalls stets mitreflektiert werden, ob die jeweiligen Daten von hochselektierten Klinikpatienten, leicht bis mittelgradig ausgelesenen Praxisbesuchern oder Feldstudien-Freiwilligen oder von repräsentativ zusammengesetzten Gruppen stammen.

10.2. Testresultate

Bei rund 3,5 Millionen leicht selektierten Personen ergab sich eine Quote von durchschnittlich 1,13 % positiver Tests, bei rund 10.000 stärker ausgelesenen Krankenhaus- oder GI-Patien-

ten wurden im Mittel zwischen 4 und 5 % auffälliger Resultate verzeichnet (vgl. Tabelle 25 obere und untere Hälfte).

In der unausgelesenen allgemeinen Bevölkerung kann bei der derzeitigen Empfindlichkeit mit etwa 1 % positiver Ergebnisse gerechnet werden.

Männer scheinen im Schnitt um 40 % höhere Positivquoten aufzuweisen als Frauen.

Was die Altersabhängigkeit der Testresultate anbelangt, wird bei 40 - 55jährigen Personen ein gleichbleibendes Niveau auffälliger Haemocultergebnisse verzeichnet. Später kommt es zu einem Anstieg um 60 %, wobei Männer zwischen 60 und 69 und Frauen jenseits der 70 die höchsten Werte erreichen (rund doppelt so hohe Quoten wie Personen mittleren Alters).

10.3. Diagnostischer Ertrag

Jeder 11. positive Guajaktest in den leicht-mittel selektierten Kollektiven hatte zur Diagnose eines bösartigen Tumors geführt, bei den hoch ausgelesenen Gruppen sogar jeder 7. Auch die Teilauswertung der Haemocult-Ergebnisse in der allgemeinen Vorsorgepraxis 1977 hatte bestätigt, daß jeweils unter 13 positiven Testteilnehmern 1 Karzinompatient war (183).

Verglichen mit den Ausgangskollektiven waren Karzinomträger bei guajakpositiven Probanden rund um das 50fache angereichert, was freilich auch durch die Vorselektion begünstigt sein dürfte.

Von 223 Karzinomen, bei denen das genaue Stadium aus der Literatur ersichtlich war, waren 58 % rechtzeitig und 42 % zu spät erkannt worden, was sich nicht nennenswert von den Erfahrungen vor Einführung der Haemoculttests unterscheidet. Eine signifikante Steigerung der Kurativresektionsquote durch die Guajakfilteruntersuchungen läßt sich somit bisher nicht belegen.

Ein definitives Urteil kann allerdings erst nach Vorliegen größerer Fallzahlen sowie der routinemäßigen Erfassung der exakten Tumorstadien in den Dokumentationen abgegeben werden.

In diesem Zusammenhang müssen zwei wesentliche Schwachpunkte der meisten Haemocult-Studien noch einmal aufgegriffen werden:

1. In Arbeiten über Karzinomfrüherkennung stellen bekanntlich die Quoten von in Frühstadien diagnostizierten Tumoren im Vergleich zum Zustand vor Einführung von Suchmethoden die praktisch entscheidende Kennziffer der Leistungsfähigkeit einer Früherkennungsmethode dar. Die bereits beklagte Tatsache, daß nur von jedem vierten in der Haemocult-Literatur erwähnten Karzinom ausreichende Angaben zum Stadium vorliegen und die längst als wissenschaftlicher Standard übliche Dukes- oder TNM-Klassifikation nur bei 3,8 % aller Fälle mitangegeben wird, ist deswegen völlig unverständlich und läßt schwerlich günstige Rückschlüsse auf Dokumentationsgefahren und Problembewußtsein einiger Autoren zu (vgl. S.139).
2. Eine noch größere Unsicherheit bei der Bewertung der Guajaktests resultiert aus den völlig unzulänglichen Angaben fast aller Studien über die eigentliche Relevanz positiver Tests bei den Karzinomdiagnosen: Die wenigen mitgeteilten Ergebnisse lassen darauf schließen, daß anscheinend in sehr vielen Fällen gleichzeitig mit Ausgabe von Testmaterial eine intensivere Diagnostik bereits initiiert worden war und somit eine von Guajaktests unabhängige Tumorentdeckung mehr oder weniger unmittelbar bevorstand. Die Kerngruppe der asymptomatischen und deswegen ausschließlich durch positive Guajaktests gefundenen Karzinome hatte bei Greigor (76) nur etwa 1/3 und bei Gnauck (65) sogar nur 1/5 der jeweiligen Fälle umfaßt; bei den übrigen Patienten hatten die Guajakreaktionen nur eine begrenzte oder sogar vernachlässigbare Rolle gespielt (vgl. S.140).

Wenn man Scheinerfolge von echten Leistungen der Guajaktests unterscheiden will, müssen folgerichtig alle Karzinomfälle aufgeteilt werden in solche, bei denen die Diagnose-Initiierung tatsächlich suspekten Testergebnissen zu verdanken war und andere, bei denen offensichtlich auch früher schon

die Tumorentdeckung für die nächste Zeit zu erwarten gewesen wäre.

Ein zumeist vernachlässigter Ertrag der Guajakfilteruntersuchungen darf nicht übergangen werden: Es wurden durchschnittlich fast doppelt so viele polypoide Läsionen von 1 cm Größe und mehr entdeckt, von denen die meisten sich als bekanntlich prämaligne Adenome erwiesen und in einigen Fällen auch bereits fokal entartet waren. Da diese Adenome mehrheitlich asymptomatisch waren, war deren rechtzeitige und wenig belastende endoskopische Polypektomie eine außerordentlich wertvolle Karzinomprophylaxe, die ohne Suchtests schlechterdings unmöglich gewesen wäre.

10.4. Falsch-positive Ergebnisse

Bei durchschnittlich rund 25 % aller Nachuntersuchungen konnten keine plausiblen Blutungsquellen gefunden werden.

Bei Eliminierung schwach-positiver Resultate und höherem diagnostischen Aufwand kann die Quote von nachweisbaren Blutungsursachen auf 80 – 90 % und mehr gesteigert werden, wobei dies von der jeweils festgesetzten Schwelle für plausible Blutungsquellen und selbstverständlich auch Selektion an GI-Patienten abhängt.

Auch eine Diät frei von störendem "roten Fleisch" dürfte die Quote falsch-positiver Befunde reduzieren, wobei freilich das Ausmaß dieses Effekts extrem unterschiedlich eingeschätzt wird: Vorzugsweise in älteren Arbeiten wurde dies für überragend wichtig gehalten, gegenwärtig hält man dies angesichts herabgesetzter Sensivität für vernachlässigbar. Empirische Ergebnisse dazu sind widersprüchlich.

Eine etwas höhere Positivquote infolge von salicylatnaltigen Medikamenten erwies sich in unserer Studie als nicht signifikant, was für ähnliche magenschleimhautaggressive Rheumatika und Analgetika verallgemeinert werden darf. Wegen der durch fehlende oder unklare Arzneimittelangaben bedingten Dunkelziffer bleibt eine gewisse Beeinträchtigung dennoch diskutabel und sollte noch einmal empirisch überprüft werden.

Sogar unter Antikoagulantientherapie scheint eine begrenzte Aussagekraft erhalten zu sein, wobei eine höhere Sensivität durch vermehrte Störanfälligkeit erkauft werden muß. Marcumar^R-Patienten brauchen von einer Teilnahme nicht ausgeschlossen werden, es empfiehlt sich jedoch eine zurückhaltende Interpretation und vor invasiven und aufwendigen Untersuchungen eine eventuell mehrfache Wiederholung des Tests.

10.5. Falsch-negative Testversager

Wenigstens 72 falsch-negative Guajaktests bei kolorektalen Karzinomen sind veröffentlicht.

Sie werden meist auf eine zu ballaststoffarme Diät zurückgeführt, könnten aber auch durch Einnahme von hohen Dosen Vitamin C, zeitweise nicht blutende Tumoren, zu kleine Stuhlabstriche, falsche Lagerung der Testbriefchen, zu unempfindliche Chargen, verfallene Entwicklerlösungen oder eine zu strenge Bewertung beim Ablesen verursacht sein.

Solange weitere systematische Untersuchungen noch ausstehen, wird man mit einer Quote von 20 - 30 % negativer Tests bei Karzinomen und 50 - 60 % bei größeren Polypen rechnen müssen. Eine derartig hohe Versagerquote ist für eine Such-Methode aus folgenden Gründen äußerst problematisch:

1. Die entscheidenden frühen Karzinomstadien, auf deren Erfassung ja das gesamte Konzept der Früherkennung beruht, dürften in ihrem Blutungsverhalten eine Mittelstellung zwischen größeren Polypen und ausgereiften Malignomen aufweisen. Bei ihnen muß deswegen mit Versagerquoten gerechnet werden, die noch über dem Durchschnitt der Karzinome liegen und durchaus die 40 %-Marke übersteigen könnten.
2. Eine Such-Methode kann und soll ja nicht mit effizienten, aber für Reihenuntersuchungen zu aufwendigen Diagnosemethoden konkurrieren, sondern lediglich eine Vorauswahl für deren optimierte Anwendung treffen, wobei Hauptkriterium eine möglichst lückenlose Erfassung von Verdachtspersonen ist.

Ein einziges Übersehenes Karzinom - vor allem im Frühstadium - wiegt unzweifelhaft schwerer als sogar eine beträchtliche An-

zahl ergebnisloser Untersuchungen. Statt wie bisher zwar nur 11 - 13 Guajakpositive für die Entdeckung einer Krebserkrankung nachuntersuchen zu müssen, aber dabei jedes 4. Malignom (bzw. möglicherweise jedes 2. Frühkarzinom!?) von vorneherein zu übersehen, erscheint es deswegen ungleich vorteilhafter, lieber 20 - 30 Personen pro Neoplasma durchzudiagnostizieren, wenn man damit die Quote weiterhin okkulten Karzinome unter 10 % senken könnte.

Derzeit ist die relativ hohe und für einen Suchtest in diesem Maße gar nicht erforderliche Selektivität mit einer derartig hohen Versagerquote hinsichtlich klinischer Sensivität erkaufte, daß dadurch die ganze Methode desavouiert zu werden droht.

3. Solange der Hersteller in Prospekten nicht auf realistische Versagerquoten hinweist und auch unabhängige Autoren dieses Problem oftmals übergehen, besteht die Gefahr, daß negative Tests bei unkritischen Personen ein Gefühl falscher Sicherheit schaffen oder Guajaktests sogar zum vermeintlichen Ausschluß von Dickdarmkarzinomen eingesetzt werden.

Bei der Verbesserung der Guajak-Suchmethode muß derzeit schwerpunktmäßig eine Verringerung der falsch-negativen Testbefunde angestrebt werden, wozu alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden sollten:

1. Die Empfindlichkeit - resultierend aus Teststreifencharge, Entwickler und den empfohlenen Schwellenwerten beim Ablesen - darf nicht zu tief angesetzt werden. Aus den oben erwähnten Gründen und nicht zuletzt der bisher ausgebliebenen Steigerung der in Frühstadien erkannten Karzinome schlagen wir eine leichte Erhöhung der Empfindlichkeit vor, so daß bei unselektierten Kollektiven mit eher 3 - 4 % als gegenwärtig vielfach nur 1 % positiven Befunden gerechnet werden kann. Die in den am 16.10.79 novellierten Krebsfrüherkennungsrichtlinien enthaltene Vorschrift einer (nochmals?) reduzierten Sensivität gegenüber dem früheren Test von Greegor ist deswegen unserer Ansicht nach falsch.
2. Durch geeignete Testanleitungen muß sichergestellt werden, daß die Stuhlabstriche ausreichend groß ausfallen. Zu kleine - oder Einzelproben sollten wiederholt werden.

3. Die Proben sollten kühl gelagert und möglichst postwendend entwickelt werden. Die Guajakuntersuchungen sollten vorzugsweise in die kalte Jahreszeit gelegt werden.
4. Ungeachtet aller begründeten Skepsis, was die Befolgung von Diätvorschriften anbelangt, sollten die Probanden zu einer stark dickdarmfüllenden und mechanisch provozierenden Diät aufgefordert werden, wobei auch für Laien unmißverständlich die dafür erforderlichen Rohkostmengen genannt werden müssen; damit könnten wenigstens die kooperativen Teilnehmer optimal vorgehen.
5. Bei geringstem klinischen Verdacht oder suspekten Fragebogenantworten sollte auch bei negativen Testergebnissen mindestens rektoskopiert werden, zumal dies ein in jeder Hinsicht vertretbarer Aufwand ist.

10.6. Reliabilität

Auch bei hinsichtlich Alter, Vorselektion, Testjahr und verwendeter Diätvorschrift gut vergleichbaren Kollektiven schwanken die Quoten positiver Tests im Verhältnis 1 : 6.

Wegen der zumeist absolut unzureichenden Dokumentation von Lagertemperaturen und -zeiten, Auswertekriterien, ferner bei vielen Autoren auch von Alter, Geschlecht und möglicher Selektion der Probanden kann nur mit Einschränkungen noch rekonstruiert werden, wie diese abweichenden Ergebnisse zustande gekommen sind, zumal die Herstellerfirma über Chargenvariationen nichts mitgeteilt hat und aus naheliegenden Gründen die Einhaltung der Diätvorschriften sich jeder Kontrolle entzieht.

Eine sorgfältige Analyse aller Faktoren zeigt, daß die unterschiedlich hohen Positiv-Quoten in starkem Maße, wenn nicht überwiegend von differierenden Testinterpretationen bei unabhängig voneinander arbeitenden Auswertern verursacht sein dürften.

Die Reliabilität ist insgesamt sehr skeptisch zu beurteilen und jedenfalls der Reproduzierbarkeit von Teststreifen für Blutnachweis im Urin noch weit unterlegen.

Bedauerlich ist in diesem Zusammenhang nicht so sehr die Tatsache, daß viele Einzelfragen noch unzureichend untersucht

sind, als vielmehr die Feststellung, daß angesichts der sich gegenseitig auf komplexe Weise durchdringenden labormedizinischen, klinischen, epidemiologischen und statistischen Problematik des Nachweises von okkultem Blut im Stuhl in manchen Arbeiten eine kaum adäquate methodologische Unbekümmertheit konstatiert werden muß.

10.7. Zumutbarkeit und Praktikabilität

Soweit Angaben vorliegen, scheinen mehr als 99 % aller Probanden in der Lage zu sein, wenigstens eine technisch richtig aufgetragene Stuhlprobe anzufertigen; 85 - 90 % senden drei verwertbare Proben ein. Beim älteren Testmaterial wurden die empfohlenen Doppelproben nur von einer Minderheit praktiziert, die neuen Briefchen mit zwei Fenstern lassen bessere Resultate erwarten.

Die Größe der Stuhlproben schwankt im Verhältnis 1 : 20; verbesserte Anleitungen sollten im Interesse zuverlässigerer Ergebnisse für möglichst gleichgroße Ausstriche sorgen.

Übereinstimmend gelobt wird die Schnelligkeit, Sauberkeit und die kaum noch vorhandene Geruchsbelästigung.

Mit etwas Routine lassen sich in einer Stunde die Guajakproben von 50 - 80 Personen komplett verarbeiten.

1977 nahmen 18,1 % der teilnahmeberechtigten Männer und 37 % der Frauen an Krebsvorsorgeuntersuchungen teil, wobei Guajaktests bei 72,1 % der Männer und nur 37,7 % der Frauen angewandt wurden. Dies bedeutet, daß Guajaktests im Endeffekt nur bei 13,0 % bzw. 13,5 % aller berechtigten Männer und Frauen durchgeführt werden konnten. Auch wenn gegenwärtige Zahlen etwas höher liegen dürften, weisen diese Zahlen auf gewichtige Nachteile der gegenwärtig ausschließlichen Verteilung in Arztpraxen hin:

1. Bei allgemeiner Verteilung von Testmaterial hatten sich bei Durst und Gnauck auf Anhieb durchschnittlich 40 % der Angeschriebenen beteiligt, immerhin also rund dreimal so viele Personen wie bei Vorsorgeuntersuchungen, die an einen

- lästigen - Arztbesuch geknüpft sind; (bei einer aufgeschlossenen sozialen Schicht in einer urbanen Region hatte Gnauck sogar eine Rücklaufquote von 56 %).

Erinnert man sich gleichzeitig an die Tatsache, daß 85 % der Vorsorgeteilnehmer gleichzeitig einen normalen Krankenschein in Anspruch nehmen, spricht: aufgrund von Beschwerden oder zur Ausstellung eines Antikonzeptiva-Rezepts zum Arzt zu gehen pflegen (vgl. S. 150), muß der Schluß gezogen werden, daß eine zahlenmäßig relevante Ausweitung der Früherkennungsuntersuchungen - nachweislich eine spezifische Chance der Guajak-tests - gescheitert ist.

2. Davon abgesehen werden derzeit schwerpunktmäßig Patienten untersucht, bei denen der Guajaktest relativ redundant ist, weil diese offensichtlich größtenteils ohnehin an suspekten Symptomen leiden, (bei denen gewöhnlich auch früher schon rektoskopierte usw. worden wäre!) und jedenfalls Tumorfrüh-stadien nicht überrepräsentiert sein dürften.

Die entscheidende Gruppe von asymptomatischen Trägern früher Karzinome, die wohl zuhause Fragebögen oder bequeme Tests willig absolvieren würden, aber mangels Leidensdruck nicht ohne auffälliges Testergebnis zu einem Arztbesuch bereit wären, wird durch die gegenwärtige Früherkennungs-Organisation ebensowenig erfaßt wie früher. Die enttäuschenden Ergebnisse hinsichtlich der erhofften Steigerung der Früherkennungs- und somit Kurativresektionsquote sind somit wahrscheinlich weniger Resultat der Testmethode als vielmehr Ergebnis der strukturell insuffizienten Distribution des Testmaterials.

10.8. Ökonomie

In unserer eher aufwendigen Feldstudie hatten die Kosten pro entdecktes Karzinom 12.310 DM betragen (einschließlich indirekter Kosten; Preise von 1975).

Bei der Variante eines "multiphasic screening", wie wir es in unserer 3. Alternative durchgerechnet hatten (vgl. S. 49), hätte sich die Summe auf 6.620 DM reduziert. Da in unserer Studie Karzinomträger rund 3 - 4fach überrepräsentiert waren,

müßte man für realistische Alltagsbedingungen letztere Summe entsprechend multiplizieren und käme auf rund 20.000 DM pro entdeckten Tumor.

Die ungleich wichtigere Frage wäre freilich diejenige nach den Kosten, die für ein zusätzlich entdecktes frühes Karzinom aufgewendet werden müßten. Eine signifikante Steigerung der früh erkannten Tumoren ist ja bisher überhaupt ausgeblieben.

Bei verbesserten Einsatzbedingungen scheinen jedoch günstigere Ergebnisse nach wie vor im Bereich des Möglichen: Bei einer Steigerung der Kurativresektionsquote um 10 % würde ein zusätzliches kurables Karzinom überschlagsweise 200.000 DM, bei einer Steigerung von 20 % rund 100.000 DM kosten; bei fast utopisch anmutenden 30 % käme man auf 50.000 DM. Nur im letzteren Fall dürfte der Nutzen den gewaltigen Aufwand finanziell rechtfertigen.

Die Nutzen-Kosten-Analyse fällt freilich sehr viel günstiger aus, wenn die Karzinom-Prophylaxe durch rechtzeitig ektomier- te Adenome miteinbezogen wird: Da allgemein bei jedem 5. - 10. positiven Probanden ein über 1 cm großes Adenom gefunden und entfernt werden kann und ein Entartungsrisiko von ebenfalls 5 - 10 % angenommen werden kann, ergibt sich, daß man bei etwa jedem 50. Probanden ein späteres Karzinom verhindern kann!

10.9. Beantwortung der WHO-Kriterien

Abschließend zurück zu der Frage, ob der modifizierte Guajak-Test die Kriterien 5 - 10 der WHO für Filteruntersuchungen erfüllt, die wir in unserer Einleitung noch offen gelassen hatten:

- Kriterium 7, daß der natürliche Verlauf der Erkrankung bekannt sein muß,
- Kriterium 8, daß Einigkeit über die Stelle der Behandlung bestehen soll und
- Kriterium 10, daß Suchaktionen zu Dauereinrichtungen werden sollen, brauchen hier wohl nicht weiter beantwortet werden.
- Kriterium 6: Der modifizierte Guajaktest ist der Bevölkerung im hohen Maß zumutbar.

- Kriterium 9: Ob zwischen den Kosten der Filteruntersuchungen und dem Behandlungserfolg eine vernünftige Relation besteht, ist derzeit noch nicht sicher zu beurteilen. Die bisher gemachten Erfahrungen lassen darauf schließen, daß die eigentliche Karzinomfrüherkennung ein medizinischer und finanzieller Mißerfolg ist; sogar bei künftig optimierten Bedingungen und einer vorstellbaren 10 - 20 %igen Steigerung der Früherkennungsquoten würden sich die Kosten pro zusätzlich entdecktes frühes Karzinom auf 100.000 - 200.000 DM belaufen. Andererseits ist der wenig beachtete und ökonomisch sehr schwer berechenbare Effekt einer Karzinomprophylaxe durch Polypektomie ein Aktivposten, der dies möglicherweise mehr als wett macht.
- Kriterium 5: Auf die Frage, ob der modifizierte Guajaktest eine geeignete Filteruntersuchungsmethode darstellt, können wir nur eine zwiespältige Antwort geben: Für die Methode sprechen die unzweifelhaft hohe Selektion pathologischer Befunde, die karzinomprophylaktische Wirkung von durch sie ermöglichten Polypektomien prämaligener Adenome, der geringe Preis sowie die - derzeit noch längst nicht ausgeschöpfte - Chance einer hohen Verbreitung.
Gegen Guajaktests kann eingewandt werden, daß eine Versagerquote von 20 - 30 % falsch-negativer Tests bei klinisch nachgewiesenen Karzinomen und wohl noch höhere Ziffern bei Frühkarzinomen für Suchtests zu hoch ist und der Anteil von früh erkannten, kurablen Karzinomen bisher nicht signifikant gesteigert werden konnte. Dabei bleibt jeweils offen, ob dies durch derzeit zu unempfindliches Testmaterial verursacht wird, ob dies Artefakt einer in Arztpraxen monopolisierten Distribution ist, bei der die entscheidende Zielgruppe der asymptomatischen - und damit zum Arztbesuch kaum motivierten - Träger früher Karzinome konsequent verfehlt wird oder ob dies die prinzipiellen Grenzen der Methode andeutet, bedingt etwa durch eine relevante Zahl von nur unregelmäßig oder minimal blutenden Tumoren.

Angeichts der achtstelligen Summe, die Guajakfilteruntersuchungen jährlich kosten, angesichts der insgesamt sehr knappen

Finanzmittel für Karzinomfrüherkennung und der Vielzahl von ernstzunehmenden konkurrierenden Projekten sollte es eine Selbstverständlichkeit sein, erstens eine über jeden Zweifel erhabene Reliabilität garantieren zu können, zweitens die klinische Effizienz möglichst schnell mit überzeugenden Be-
weisen wenigstens nachträglich zu dokumentieren:

Als nämlich 1976 die allgemeine Einführung beschlossen wurde, waren aus dem deutschen Sprachraum lediglich 19 in Feldstudien guajak-diagnostizierte Tumoren veröffentlicht worden (26/63/ eig. Ergebnisse)!

Die kritische Sichtung der Guajakmethode ergab jedoch Hinweise für schwankende Qualität der Entwicklerlösung, ließ erhebliche Zweifel an einer für realistische Praxisbedingungen ausreichenden Lager- und Temperaturstabilität aufkommen und zeigte eine Abhängigkeit der Testergebnisse vom Wassergehalt der Proben auf. Die auf die Teststreifen aufgestrichenen Stuhlproben schwanken im Verhältnis 1 : 20; kritische Autoren vermuten zwar bei geringen Mengen unzuverlässige Ergebnisse, exakte quantitative Messungen bzw. Angaben über die nötigen Mindestmengen stehen noch aus.

Während untereinander abgesprochene Personen einen einmal gewählten Bewertungsmaßstab ausreichend einhalten, können mangels Standardisierung der Maßstäbe bei voneinander unabhängigen Untersuchern offensichtlich stärkere Abweichungen auftreten; die Testanleitungen reichen nicht einmal zum Ausschluß von völligen Fehlinterpretationen aus, wie eine Studie mit angeblich 61 % positiven Probanden beweist. Wir erinnern weiter an die extrem kontrovers beurteilten Störmöglichkeiten durch Fremdperioxidasen einerseits, die Verbesserung durch dickdarmfüllende Diät andererseits.

Diese - unvollständige - Auflistung mag hier genügen, um noch einmal das beachtliche Defizit an empirisch wirklich gesichertem Wissen über die modifizierte Guajakmethode zu demonstrieren, die insgesamt hinsichtlich Reliabilität ausgereiften Schnelltests (z.B. Glucoseteststreifen) weit unterlegen ist.

Auf dem Hintergrund des ausstehenden Effizienzbeweises ist

es unverständlich, wenn zahlreiche Guajakautoren Schlüsselsahlen wie die genauen Quoten von in Früh- und Spätstadien erkannten Tumoren nicht dokumentieren. Welchen exakten Beitrag schließlich Guajaktests bei den jeweiligen Karzinomdiagnosen geliefert hatten, pflegt von wenigen Ausnahmen abgesehen sogar völlig im Dunkeln zu bleiben.

Ungeachtet dieser Schwachstellen, die wohl zum größten Teil im Zuge einer weiteren Ausreifung eliminiert werden könnten, dürfte der modifizierte Guajaktest auf absehbare Zeit die einzige praktikable Methode zur Früherkennung von Kolon- und Rektumkarzinomen darstellen.

11. ANHANG: VERBESSERUNGSVORSCHLÄGE - WEITERE FORSCHUNGSSTRATEGIE

11.1. Praktische Verbesserungsvorschläge

11.1.1. Die Entwicklerlösung sollte mit einem Farbindikator versehen werden, der Brauchbarkeit bzw. Verfall anzeigt. Alternativ könnte ein Probeteststreifen mitgeliefert werden, der eine ausreichend hohe H_2O_2 -Konzentration beweist.

11.1.2. In die Gebrauchsanweisung für Auswerter muß unbedingt ein Hinweis auf die Häufigkeit falsch-negativer Testversager aufgenommen werden. Auch die Testteilnehmer sollten prinzipiell von der nicht 100 %igen Zuverlässigkeit informiert werden, um keine falsche Sicherheit aufkommen zu lassen.

11.1.3. In der Gebrauchsanweisung muß ferner auf die mit steigender Temperatur und Lagerzeit sinkende Reproduzierbarkeit verwiesen werden. Derartige Informationen scheinen uns entschieden wichtiger als der aufgedruckte Hinweis, das Testmaterial vor UV-Licht zu schützen; (wer nimmt es schon mit ins Solarium?).

11.1.4. Die für die Auswerter bestimmte Gebrauchsanleitung muß sicherstellen, daß der Interpretationsspielraum beim Ablesen möglichst klein gehalten wird. Dazu wären exakte Angaben notwendig, von welchem Durchmesser oder welcher Fläche Farbreaktionen als positiv bzw. negativ gewertet werden müssen, gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Probengröße (z.B. kleine Stuhlprobe: positiv ab 4 mm Ø, normal große Proben positiv ab 8 mm Ø etc.). Da sehr kleine Stuhlproben nur noch fragwürdige Testergebnisse haben, muß die Grenze zwischen noch verwertbaren und nicht mehr auswertbaren (Kleinst-)Proben möglichst genau definiert werden. Serien von Farbfotos über Grenzbefunde und deren korrekte Bewertung wären hilfreich.

11.1.5. Die Gebrauchsanweisung für Patienten sollte reich illustriert und in auch für Alterssehschwache lesbarer Großschrift (die Lesebrille ist im WC nicht immer zur Hand!) gedruckt werden. Um insbesondere die im Verhältnis 1 : 20 schwankende Stuhlmenge wenigstens teilweise zu standardisieren,

sollte eine "linsengroße Stuhlprobe" besser direkt neben dem Ausstreichfenster in Originalgröße abgebildet werden statt im Text erwähnt werden.

11.1.6. Die Identifikation der Proben ist unzureichend: Schon bei dem älteren Testbriefchen hatten ca. 5 % der Teilnehmer vergessen, ihren Namen wenigstens auf ein Briefchen zu schreiben; das zweite und dritte war nur selten gekennzeichnet. Durch das neuerdings auf die Rückseite verlegte Namensfeld dürfte sich die Kennzeichnung weiter verschlechtert haben.

Wir empfehlen daher erstens, das Identifikationsfeld wieder möglichst auffällig auf die Vorderseite zu plazieren, zweitens zusätzlich Raum für die Adresse zu lassen (unbedingt notwendig für Massenausgaben!) und drittens die Briefchen bereits beim ausgebenden Arzt oder der Ausgabestelle beschriften zu lassen.

11.1.7. Der seit einiger Zeit mitgelieferte sogenannte "Sicherheitsbeutel aus mikrobendichtem Papier" ist zu wenig widerstandsfähig und pflegt schon beim Entnehmen der Testbriefchen einzureißen. Vielleicht wäre ein PVC-Kuvert mit selbstklebendem Verschluß günstiger.

11.1.8. Das Gewicht von Testmaterial und Verpackung sollte geringfügig gesenkt werden, da viele Rücksendungen über 20 g wiegen. (Wir mußten mehrere 100 DM für Strafporto und Nachfrankieren aufwenden.)

11.1.9. Die deutschen Hersteller von Guajaktests haben durch die staatliche Finanzierung der Vorsorgeuntersuchungen eine international einzigartig dastehende Umsatzgarantie. Da die Herstellungskosten gering sind und die Firmen als Lizenzträger keine größeren Forschungsinvestitionen hereinwirtschaften müssen, wäre eine erhebliche Preissenkung recht und billig.

11.2. Organisatorische Verbesserungsvorschläge

11.2.1. Wegen der Temperaturempfindlichkeit des Testmaterials sollte in der heißen Jahreszeit auf größere Testaktionen verzichtet werden. Postwendende Auswertung ist vorzuziehen, eine gegebenenfalls notwendige Lagerung über beispielsweise ein Wochenende muß im Kühlschrank erfolgen.

11.2.2. Wie mehrfach erwähnt, weist der gegenwärtige Modus der ausschließlichen Testmaterialausgabe in Arztpraxen zwei grundsätzliche Nachteile auf: Erstens bleibt die Chance einer hohen Verbreitung auch bei Personen, die normalerweise nicht zu ärztlichen Vorsorgeuntersuchungen gehen, völlig ungenutzt; damit wird zweitens die entscheidende Zielgruppe von noch beschwerdefreien Trägern früher Karzinomstadien weitgehend verfehlt.

Wir schlagen deswegen vor, prinzipiell mehrere Verfahren der Testmaterialausgabe anzubieten: Neben der konventionellen Verteilung in Arztpraxen sollten Guajaktests auch über Apotheken, betriebsärztliche Dienststellen, Gesundheitsämter, Gemeindefschwernern usw. verteilt werden (jeweils gegen Abgeben des entsprechenden Formulars aus dem Krankenversicherungsscheckheft o.ä.), wobei die Auswertung durch Einsenden zum Hausarzt oder ortsübliche Laboratorien geschehen könnte, welche im Falle suspekter Ergebnisse auch die Probanden benachrichtigen und zur hausärztlichen Nachuntersuchung auffordern könnten.

11.2.3. Wegen der offensichtlich hohen Anzahl falsch-negativen Testversager und der lediglich auf intestinale Karzinomsuche beschränkten Guajakmethode sollte die Ausgabe möglichst mit Fragebögen kombiniert werden, die typische Symptome sämtlicher wichtiger Tumorlokalisationen erfassen können.

11.3. Vorschläge zur weiteren Forschungsstrategie

11.3.1. Das besonders gravierende Problem falsch-negativer Testresultate sollte Gegenstand intensivster empirischer Forschung werden. In Erweiterung der Ansätze von Deyhle und Schewe schlagen wir vor, bei bekannten Tumorträgern getrennt nach Früh- und Spätstadien, Lokalisation, Wuchsform (polypös, intramural), mit und ohne dickdarmfüllende- und alterierende Diät über einen längeren Zeitraum (z.B. in der gesamten, erfahrungsgemäß 1 - 2 Wochen dauernden Wartezeit auf die OP) pro Stuhl mit Chargen von 8 - 10 Einzelproben unterschiedlicher Empfindlichkeit zu untersuchen. Analog könnte man bei Kontroll-

gruppen von Adenomträgern und Darmgesunden verfahren.

Aus statistischen Gründen dürften wegen der zahlreichen notwendigen Gruppen für verlässliche Ergebnisse mehrere 100 Versuchspersonen notwendig sein, was praktisch nur in Klinikverbundstudien durchführbar wäre. Falls durch sensiblere Teststreifen die Treffsicherheit erhöht werden kann (was wir vermuten), sollten sie allgemein eingeführt werden, wobei eine Quote von 3 - 5 % positiver Tests und eine entsprechend erhöhte Zahl frustraner Nachuntersuchungen und falsch-positiver Befunde im Vergleich zu übersehenen Karzinomen das eindeutig kleinere Übel wären.

11.3.2. Die besonders anzweifelbare Reliabilität zwischen verschiedenen voneinander unabhängigen Auswertern könnte etwa dadurch empirisch untersucht werden, daß man 20 Versuchspersonen die Firmenanleitung vorlegt und anschließend 50 - 100 vorher präparierte Stuhlproben mit negativen und positiven Farbreaktionen sowie insbesondere zahlreichen Grenzbefunden in deren Gegenwart entwickelt, wobei die - voneinander unabhängigen - Interpretationen der Versuchspersonen aufgezeichnet werden könnten.

Ähnlich könnte die Wirksamkeit von zwecks Standardisierung präzisierter Auswerteanleitungen getestet werden.

11.3.3. Die Notwendigkeit bzw. Beschaffenheit von Diätverordnungen sollte an geeigneten Kontrollgruppen (keine Jugendlichen wegen deren mutmaßlich besserer Verdauungsleistung wie bei Feifel) entweder unter einer echten Provokationsdiät (Steaks, Schlachtplatten) oder in Längsschnittuntersuchungen von ohnehin quasi standardisiert essenden Kantinenbesuchern getestet werden (z.B. Fleischaskese in der ersten Woche, doppelte Ration in der zweiten Woche).

11.3.4. Die in-vivo-Sensivität sollte mit einer geeigneten Referenzmethode (spektroskopische Methode nach Snapper o.ä.) bestimmt werden, möglichst gleichzeitig mit dem Gesamt- und Fremdberoxidasengehalt im Stuhl. Möglicherweise könnte dadurch das leidige Problem des angeblich oder tatsächlich störenden Fleischverzehr definitiv beantwortet werden.

11.3.5. Die Dokumentation von Guajakergebnissen darf sich nicht - wie bisher bei Schwartz u. M. - mehr oder weniger nur auf Teilnehmerzahlen, positive Tests und damit assoziierte Karzinome beschränken. Absolut essentiell wären u. E. lückenlose Informationen darüber, welche exakte Rolle positive Guajaktests bei der jeweiligen Karzinomentdeckung gespielt haben (alleinige Diagnoseinitiierung bei beschwerdefreien Personen? Verdachtsmoment unter mehreren anderen suspekten Symptomen? Redundant bei klassischer Anamnese und bereits bei der körperlichen Untersuchung erfaßbaren Befunden? Nachträglich bei bereits endoskopisch/radiologisch nachgewiesenen Tumoren?) und welche exakten Tumorstadien vorlagen.

Längerfristiges Ziel wäre die Beantwortung der noch ausstehenden Frage, ob durch Guajaksuchtests eine signifikante Erhöhung der Kurativresektionsquote und damit der 5-Jahres-Überlebensquote erzielt werden kann und wenn ja, wie hoch der Aufwand ist.

11.3.6. Obwohl die Haemocult-Methode Schwachstellen und zahlreiche offene Fragen bietet, ist sie in vielen Aspekten erprobt und nicht mehr kontrovers.

Neu auf den Markt gebrachte Varianten der modifizierten Guajakmethode teilen offensichtlich die Probleme mit den Haemocult-Streifen, sind im Übrigen aber noch nicht im gleichen Maße bewährt. Vor ihrer Einführung sollte zumindest nachgewiesen werden, daß sie den Standard der Haemocult-Methode erreichen.

Literaturliste

- 1 Alken, C.E.: Früherkennung des Prostata-Karzinoms. In: DÄ 73 (1976), 571-574.
- 2 Alken, P./Becker, H./Ungeheuer, E.: Einzeitige Resektionen des Sigma und Rektosigmoids bei malignen Tumoren. In: Med. Klin. 71 (1976), 673-676.
- 3 Anders, A./Häring, R./Knauf, P.: Ergebnisse der Kolon-Rektum-Chirurgie. In: Med. Welt 24 (1973), 923.
- 4 Arbeits- u. Sozialministerium Baden-Württemberg, Landesverband der Ortskrankenkassen Württemberg, LVA Württemberg-Baden, KV Nord-Württemberg-Baden u. Nord-Baden, Abt. für Medizinische Statistik, Dokumentation u. Datenverarbeitung der Universität Ulm (Hrsg.): Modell einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung. Bon/anden 1969/70.
- 5 Auer, J.: Die Aussagekraft der Konzentration des Karzinom-embryonalen Antigens im Plasma bei der Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstrakts. In: Z. Gastroent. Bd. XIV, Sonderheft März 1976, 267-268.
- 6 Becker, V.: Polypektomie: Allgemeinpathologische Problematik. In: Leber-Magen-Darm 3 (1973), 147-154.
- 7 Becker, V./Bracko, M.: Villöses Adenom des Rektum und Ménétierische Gastropathie bei dem gleichen Patienten. In: Z. Gastroent. 9 (1971), 514-521.
- 8 Blomhke, M.: Reproduzierbarkeit und Gültigkeit von Fragebogen. In: "Anamnese", Bericht über den 14. Jahrestag der Dt. Gesellschaft für Med. Dokumentation und Statistik in der D.G.V.e.V., Oktober 1969, hrsg. v. Heitz, H.J., Stuttgart 1971, 195-202.
- 9 Bötticher, R./Bunte, H./Hermanek, P./Rösch, W.: Magenpolypen. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 167-170.
- 10 Bokelmann, D./Drüner, H.U./Schatz, U.: Klinik und Prognose der Kolon- und Rektum-Karzinome. In: Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), S. 1590-1954.
- 11 Bolt, R.J.: Sigmoidoscopy in detective and diagnose in the asymptomatic individual. CA 28, July 1971, 121-122.
- 12 Bonnevie, O./Binder, V./Anthonis, P./Riis, P.: The prognosis of ulcerative colitis. Scand. J. Gastroent. 9 (1974), 81-91.
- 13 Boyes, D.A./Knowelden, J./Phillips, A.J.: Die Beurteilung krebskontrollierender Untersuchungen. In: Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 102-104.
- 14 Brahme, F./Ekelund, G.R./Norden, J.G./Wenker, A.: Metachronous colorectal polyps: Comparison of development of colorectal polyps and carcinoma in persons with and without histories of polyps. Dis.Col.Rec. 17 (1974), 166-171.
- 15 Burkitt, D.D.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 28: (1971), 3 - 13.

- 16 Bussey, H.J.R.: Familial Polyposis Coli, London 1975 (John-Hopkins-University-Press).
- 17 Classen, M./Frühmorgen, P.: Therapeutische Endoskopie im Verdauungstrakt. Internist 17 (1976), 220-226.
- 18 Demling, L./Hegemann, G./Classen, M./v.d. Emde, J.: Die Prognose der Colitis ulcerosa. In: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 247-253.
- 19 Deucher, F./Steuli, H.K.: Gutartige Dickdarmgeschwülste (Polypen). In: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. IV, hrsg. v. Hornbostel, Kaufmann u. Siegenthaler, Stuttgart 1973, 15, 130-136.
- 20 Deucher, F./Streuli, H.K.: Bösartige Dickdarmgeschwülste. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. IV, hrsg. v. Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler, Stuttgart 1973, 15, 137-144.
- 21 Deyhle, P.: Koloskopie. Internist 17 (1976), 204-208.
- 22 Deyhle, P./Nüesch, H.J./Kobler, E./Jenny, S./Säuberli, H.: Der Haemocult-Test in der Vorsorge des Dickdarm-Karzinoms. Vorläufige Mitteilung. In: Schweiz. med. Wschr. 106 (1976), 297.
- 23 Diniese jr., V.P./Meshkinpour, H./Lorber, S.H.: Gastric mucosal morphology and faecal blood loss during ethanol ingestion. GUT 14 (1973), 289-292.
- 24 Donaldson, G.A./Welch, J.P.: Management of cancer of the colon. Surg. Clin. North America, 54 (1974), 713-731.
Zit. nach Zusammenfassung von O. Scheibe in: Z. Gastroent. 13 (1975), 493.
- 25 Dulce, H.-J.: Klinisch-chemische Diagnostik, 2. Aufl. München, Berlin, Wien 1973, Urban u. Schwarzenberg.
- 26 Durst, J./Neumann, G./Schmidt, U.: Okkultes Blut im Stuhl. In: Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 440-443.
- 27 Eberhagen, D./Bayerle, H.: Klinische Chemie und Hämatologie. 3. Aufl. München, Berlin, Wien 1973, 227 f.
- 28 Eder, M./Wiebecke, B./Klein, H.J.: Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorsorge des Gastrointestinaltrakts. Chirurg 41 (1970), 97-103.
- 29 Elster, K.: Gutartige und bösartige Tumoren des Dickdarms - Klassifizierung und Bewertung. In: Med. Welt 24 (1973), 1573-1575.
- 30 Elster, K.: Histopathologie der tumorösen Kolonerkrankungen. In: Leber-Magen-Darm 3 (1973), 111-117.
- 31 Elster, K./Kolaczek, F./Shimamoto, K./Freitag, H.: Early Gastric Cancer - Experiences in Germany. Endoscopy 7 (1975), 5-10.
- 32 Englhardt, A.: Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Stuttgart 1974.

- 33 Fahrenberg, J.: Methodenprobleme der Fragebogen-Konstruktion. In: "Anamnese" siehe unter (8), 165-177.
- 34 Fahrländer, H./Shaler, E.: Colitis ulcerosa. In: Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 2141-2147.
- 35 Faltermann, K.W./Hill, Ch.B./Morney, J.C./Fox, J.W./Cohn, I.: Cancer of the colon, rectum and anus: a review of 2313 cases. CA 34 (1974), 951-959.
- 36 Fargel, M./Küchler, M./Schiebel, P.: Krebsfrüherkennung - sozialwissenschaftliche Analyse über das Versichertenverhalten. DÄ 14 (1977), 951-957.
- 37 Feifel, G./Männer, R./v. Liebe, S.: Vereinfachte Durchführung des Haemoccult-Testes. Ein Zwischenbericht. Persönliche Mitteilung.
- 38 Feifel, G./Männer, C./v. Liebe, S.: Der Haemoccult-Test ohne diätische Einschränkung. In: Kolorektale Krebsvorsorge, 110-115. Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978, Verlag D.E. Wachholz.
- 39 Feinstein, R./Fahrländer, H.: Über familiäres Auftreten intestinaler Karzinome. In: Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 1687-1692.
- 40 Feurle, G.: Kolon- und Rektumkarzinom. Med. Klin. 69 (1974), 1734-1744.
- 41 Fielding, J.F./Waterhouse, P.P./et. al.: Malignancy in Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterology 7 (1972), 3-7.
- 42 Flamm, H./Mathauer, H./Kunze, M./Kunze, M.J.: Probleme der Kostenanalyse von Krankheiten am Beispiel des Bronchuskarzinoms. Öff. Gesundh.-Wesen 36 (1974), 157-162.
- 43 Fleisher, M./Schwartz, M.K./Winawer, S.J.: The False-Negative Hemoccult-Test. Gastroenterology 72 (1977), 782-784.
- 44 Fleming, K.A./Pollock, A.C.: A case of "Crohn's carcinoma". GUT 16 (1975), 533.
- 45 Flenker, H./Wedell, J.: Stadieneinteilung und Klassifikation des Kolon-Rektum-Karzinoms aus pathologisch-anatomischer Sicht. In: Med. Welt 27 (1976), 449-452.
- 46 Frank, J.P./Shorey, B.A.: Adeno carcinoma of the small bowel as a complication of Crohn's disease. GUT 14 (1973), 120-124.
- 47 Fritze, E.: Zweijährige Erfahrungen mit einem programmierten Anamnese-Interview. In: Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2159-2161.
- 48 Frühmorgen, P.: Okkultes Blut im Stuhl. In: Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 872-873.
- 49 Frühmorgen, P.: Krebsfrüherkennung im Kolon. In: Fortschr. Med. 90 (1972), 1130-1131.
- 50 Frühmorgen, P./Demling, L.: Koloskopische Polypektomie. In: Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1455-1457.
- 51 Frühmorgen, P./Demling, L.: Erste Ergebnisse einer prospektiven Feldstudie mit einem modifizierten Guajaktest zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl. In: "Kolorektale Krebsvorsorge", 68-72. Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978.

- 52 Fröhnmorgen, P./Classen, M./Demling, L.: Krebsfrühdagnostik im Gastrointestinaltrakt. Fortschr. Med. 91 (1973), 1011-1014.
- 53 Fröhnmorgen, P./Zeus, J./Demling, L.: Endoskopisch-operative Behandlung polypoider Läsionen des Dickdarms. In: Leber-Magen-Darm 3 (1974), 166-168.
- 54 Fröhnmorgen, P./Zeus, J./Demling, L.: New Aspects of Therapeutic Coloscopy. Endoscopy 7 (1975), 59-63.
- 55 Fuchs, G.A.: Multiple kartilaginäre Exostosen bei Kolon- und Magen-Polypose. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2316-2319.
- 56 Fuchs, K./Zühlke, V./Becker, H.D./Heuer, U.: Krankheitsbild der Kolon- u. Rektumpolypose. In: Leber-Magen-Darm 3 (1973), 213-218.
- 57 Gerstner, L./Müller, E./Neumayr, A./Peschl, L./Rettenbacher, H.: Zur Diagnose und Therapie des villösen Adenoms. In: Z. Gastroent. 8 (1970), 583-590.
- 58 Gierhake, F.W./Zimmermann, K.: Krebsvorsorge beim Mann. Therapiewoche 26,6 (1976), 734.
- 59 Gierhake, F.W./Zimmermann, K.: Probleme der Krebsvorsorge im Speziellen, sowie im Rahmen allgemeiner Vorsorgemedizin. Öff. Gesundh.-Wes. 37 (1975), 192-198.
- 60 Gilbertson, V.A./Knatterad, G.L./Lobes, P.H./Wangersten, U.H.: "Invasive Carcinoma of the large intestine: a preventable disease?" Surgery 57 (1965), 363-365.
- 61 Gilbertson, V.A.: Screening of high risk groups. Prevention of intestinal cancer. In: Proceeding of the National Conference of Cancer Prevention and Detection. Bethesda, Maryland, March 28-29, 1973.
- 62 Globet, G.A./Pescoe, St.M.: Outpatient Screening for Gastrointestinal Lesions Using Guaiac-Impregnated Slides. Amer. J. Dig. Dis. 19 (1974), 399.
- 63 Gnauck, R.: Okkultes Blut im Stuhl als Suchtest nach kolorektalem Krebs und präkanzerösen Polypen. In: Z. Gastroent. 12 (1974), 239-250.
- 64 Gnauck, R.: Okkultes Blut im Stuhl als Vorsorgetest. In: Z. Gastroent.: Kurzfassung 17 der 27. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten, Frankfurt 5.-7. Okt. 1972.
- 65 Gnauck, R.: Dickdarmkarzinom-Screening mit Haemocult. In: "Kolorektale Krebsvorsorge". Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978, 32-35.
- 66 Gnauck, R.: Die Treffsicherheit des Haemocult-Screening. In: "Kolorektale Krebsvorsorge". Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978, 73-80.
- 67 Gnauck, R.: Nachweis von occultem Blut im Stuhl mit hemo FEC^R und Haemocult^R. Leserzuschrift in: Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 267.

- 68 Goerttler, K./Preissler, A./Köhler, C.O.: Krebsvorsorge in Baden-Württemberg vom 30. Sept. bis 6. Okt. 1973. In: Med. Welt 25 (1974), 635-641.
- 69 Goerttler, K./Köhler, C.O./Wagner, G./Wanzek, L.: War die "Woche der Krebsvorsorge" in Baden-Württemberg ein Erfolg? In: Med. Welt 26 (1975), 961-971.
- 70 Goettler, R.: Möglichkeiten und Grenzen der Krebsfrühdia-
gnose durch Blutnachweis im Stuhl. (Haemoccult). Med. Diss.
Erlangen 1978.
- 71 Götz, J./Hüttel, B./Keding, G./Krämer, T./Leutheußer, E./
Matti, W./Wagner, G.: Krebsregister der Bundesrepublik
Deutschland. In: Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2411-2417.
- 72 Goligher, J.C.: Surgery of the anus, rectum and colon.
3. Aufl. London 1975 (Baillière).
- 73 Greigor, D.H.: Diagnosis of Large-Bowed Cancer in the
Asymptomatic Patient. JAMA 201 (1967), 943-945.
- 74 Greigor, D.H.: Detection of Silent Colon Cancer in Routine
Examination. CA 19 (1969), 330-337.
- 75 Greigor, D.H.: Occult Blood Testing for Detection of
asymptomatic Colon Cancer. CA 28 (1971), 131-134.
- 76 Greigor, D.H.: Detection of Colorectal Cancer Using Guaiac
Slides (Congress Report). CA 22 (1972), 360.
- 77 Greigor, D.H.: Detection of Silent Colo-Rectal Cancer With
The Aid of The Guaiac Slides. Vortrag vor der II. Nationalen
Konferenz über Kolon- u. Rektumkrebs der American Cancer
Society in Bal Harbour, Florida am 28.9.1973.
- 78 Greigor, D.H.: Über Entstehung, Durchführung und Folgen
des modifizierten Guajak-Testes. In: "Kolorektale Krebs-
vorsorge". Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978, 61-67.
- 79 Grüntzig, A./Blomhke, M./Depner, R./Augsburger, W.: Prüfung
der Zulässigkeit medizinischer Fragen in der epidemiologi-
schen Forschung. Method. Inform. Med. 7 (1968), 159-165.
- 80 "HAEMOCULT^R" - Mitteilung der Röhn-Pharma GmbH, Darmstadt
Nr. 500.972.2-273.
- 81 "HAEMOCULT^R-Information u. Gebrauchsanleitung". Mitteilung
der Röhn-Pharma GmbH, Darmstadt Nr. 300.877.1-377.
- 82 Hall, P./Molin, L./Jahn, O.: Die Bedeutung der Fragebogen-
Anamnese. In: "Anamnese"...siehe Nr. 8
- 83 Hallmann, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie. 10. Aufl.
Stuttgart 1966, 101 f.
- 84 Hampel, H.: Präcancerose und Carcinom in situ. In: Hand-
buch der allgemeinen Pathologie, Bd. 6, Teil 5, 351-415.
- 85 Hansen, L.K.: Coloscopy, an Analysis of 120 Cases with
Special Regards to the Technique. Endoscopy 5 (1973),
77-81.
- 86 Hantschmann, N./Nemsmann, B.: Die familiäre Polypose von
Kolon und Rektum. In: Dtsch. med. Wschr. 99 (1974),
453-457.

- 87 Harm, M.H. (Hrsg.): Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System. Berlin-Heidelberg-New York 1970, 25 ff.
- 88 Hartung, H./Kirchner, R.: Ist das Gardner-Syndrom ein selbständiges Krankheitsbild? Münch. med. Wschr. 118 (1976), 227-230.
- 89 Hartung, J./Vallée, J.: Über die Reproduzierbarkeit von Anamnesen. In: "Anamnese"....siehe Nr.8
- 90 Hassan, A./Wedell, J.: Die erblichen Adenomerkrankungen des Dickdarms. In: Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2150-2153.
- 91 Hastings, J.B.: Mass screening for colorectal cancer. Amer. J. Surg. 127 (1974), 228-233.
- 92 Heald, R.J./Bussey, H.J.R.: Clinical Experiences at St. Mark's Hospital with Multiple Synchronous Cancers of the Colon and Rectum. Dis. Col. Rect. 18 (1975), 6-10.
- 93 Heberer, G./Zumtobel, V.: Rektumkarzinom : Kontinenzhaltung oder Rektumexstirpation? In: Münch. med. Wschr. 118 (1976), 58-59.
- 94 Hegemann, G./Hoferichter, J.: Die Verschleppung der Krebsdiagnose. In: Münch. med. Wschr. 110 (1968), 377-382
- 95 Helwing, E.: Zur Diagnostik u. Behandlung von Kolonpolypen. In: Med. Klin. 71 (1976), 825-830.
- 96 Helwing, E./Heymann, H.: Therapeutische Probleme bei Kolonpolypen aus chirurgischer Sicht. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1672-1674.
- 97 Henning, N. (Hrsg.): Klinische Laboratoriumsdiagnostik. München-Berlin-Wien 1966, 3. Aufl., 528.
- 98 Hertz, R.E./Deddish, M.R./Day, E.: Value of periodic examination in detecting cancer of the rectum and colon. Post grad. Med. J. 27 (1960), 250-294.
- 99 Herzog, P./Ewe, K./Holtermüller, K.H.: Die Zuverlässigkeit des Hämo occult-Tests. In: Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 48-49.
- 100 Heyden, S./Leutner, R.: Klinische Epidemiologie des Krebses. Stuttgart 1972.
- 101 Hoerr, St. O./Bliss, W.R./Kauffmann, J.: Clinical Evaluation of Various Tests for Occult Blood in the Feces. JAMA 141, (1949), 1213-1217.
- 102 Hoffmann, K./Gyalog, I./Schuster, B.: Zur Chirurgie des Kolon- und Rektumkarzinoms. In: Leber-Magen-Darm 3 (1973), 218-223.
- 103 Husen, N. van/Manitz, G.: Magenpolypen in der gastrokopischen Diagnostik. In: Med. Welt 25 (1974), 1280-1283.
- 104 Illingworth, D.G.: Influence of diet on occult blood tests. GUT 6 (1965), 595.
- 105 Immich, H.: Grundsätzliche Probleme bei der Dokumentation der Anamnese. In: "Anamnese" ... siehe Nr.8

- 106 Jaffe, R.M./Kasten, B./Young, D.S./Mac Lowry: False-negative stool occult blood test caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Am. Int. Med.* 83 (1975), 824-826.
- 107 Jahadi, Reza, M./Bailey, W.: Papillary Adenomas of the Colon and Rectum. *Dis. Col. Rect.* 18 (1975), 249-253.
- 108 Jorge, A.D./Sánchez, D./Díaz, M./Lorenzo, J./Milutin, C.A.: Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. In: "Kolorektale Krebsvorsorge", 81-91; hrsg. v. K. Goerttler, Nürnberg 1978.
- 109 Jünemann, A./Sailer, R./Schadt, U.: Rectumsolitärpolypen: eine Präkanzerose? In: *Med. Klin.* 69 (1974), 1745-1748.
- 110 Kanzler, G./Willams, D.: Der Haemocult-Test und die Folgeuntersuchungen im Bereich praktischer Gastroenterologie. In: "Kolorektale Krebsvorsorge", 99 - 101; hrsg. v. K. Goerttler, Nürnberg 1978.
- 111 Kanzler, G.: Tumordiagnostik in der Gastroenterologie. In: *diagnostik* 6 (1973), 460-464.
- 112 Kanzler, G./Kiefer, H.: Das Gardener-Syndrom. In: *Med. Klin.* 69 (1974), 293-297.
- 113 Kanzler, G./Beck, K./Gruner, H.J./Remmde, W./Strauch, M.: Rektoskopie als Vorsorgeuntersuchung? In: *Med. Welt* 24 (1973), 667-669.
- 114 Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 6. Aufl. Stuttgart 1967, 158 f.
- 115 Kaschischke, H./Boettcher, I.: Röntgenologische Beiträge zur Diagnostik von Dickdarmtumoren. In: *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974), 675-678.
- 116 Keil, U.: Problematik der Krankheitsfrüherkennung in der Bundesrepublik Deutschland. In: *Med. Klin.* 70 (1975), 1529-1534.
- 117 Keld, L.: Rezension zu: Halvorsen, L./Dotevall, G./Sevelius, H.: Comparative effects of aspirin and raxopren on gastric mucosa. (*Scan. J. Rheumatology*, Suppl. 2 (1973), 43-47) *Z. f. Gastroenterology* 3 (1975), 431.
- 118 Knapp, F./Baerlocher, Ch./Fahrländer, H.: Medikament und Magenblutung. *Z. f. Gastroenterologie* 12 (1974), 602-603.
- 119 Kobayashi, S./Kasugai, T.: Polypoid Lesions of the Colon and Rectum with Special Reference to Early Detection of Polypoid Cancer. *Endoscopy* 5 (1973), 117-120.
- 120 Kobayashi, S./Yoshii, Y./Kasugai, T.: Fibercolonoscopy: Effective Use in Symptomatic Patients with Negative Barium Enema. *Endoscopy* 7 (1975), 63-67.
- 121 Koller, S.: Mathematisch-statistische Grundlagen der Diagnostik. In: *Klin. Wschr.* 45 (1967), 1065-1072.

- 122 Kozuka, S./Nogaki, M./Ozeki, T./Masumori, S.: Premalignancy of the Mucosal Polyp in the Large Intestinum: II Estimation of the Period Required for Malignant Transformation of Mucosal Polyps. Dis. Col. Rect. 18 (1975), 494-500.
- 123 Kronberg, O./Østergaard, A.: Evaluation of the Barium-enema Examination and Colonoscopy in Diagnosis of Colonic Cancer. Dis. Col. Rec. 18 (1975), 674-677.
- 124 Kropp, G.: Massenpolypektomien und Bergungsmodus im Kolon. In: Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 19-20.
- 125 Küstner, W./Bernhardt, S./Lützen, Ch./Ritter, U.: Kombinationen unspezifischer Laboruntersuchungen in der Tumordiagnostik. In: Med. Klin. 71 (1976), 323-332.
- 126 Kunz, O./Siegel, P.: Suchtest für okkulte Blutungen aus dem Dickdarm. Ther. d. Gegenw. 115 (1976), 1040.
- 127 Kutter, D.: Schnelltests für den praktischen Arzt und das Klinische Laboratorium. 3. Aufl. München-Berlin-Wien 1969, (Urban u. Schwarzenberg).
- 128 Kutter, D.: Schnelltests in der Klinischen Diagnostik. 1. Aufl. München-Berlin-Wien 1976, 166 f.
- 129 Lamerz, R./Patch-Moghadam, A.: Carcinofetale Antigene: II. Carcinoembryonales Antigen (CEA). In: Klin. Wschr. 53 (1975), 193-203.
- 130 Lamerz, R./Ruider, H.: Bestimmungen von Karzioembryonalen Antigen bei Patienten mit Dickdarntumoren. In: Münch. med. Wschr. 118 (1976), 371-376.
- 131 Lehmann, F.-G.: Serologische Tumordiagnostik. In: Internist 16 (1975), 214-222.
- 132 Leuthard, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 15. Aufl. Berlin 1963, 233 f.
- 133 Martini, G.A./Rieder, E.O.: Dünndarm. In: Klin. Pathophysiologie. Hrsg. W. Siegenthaler, 1. Aufl. Stuttgart 1970.
- 134 Mathis, H.: Gastrointestinaltrakt (Nebenwirkungen). In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Hrsg. H.P. Kuemmerle/N. Goossens, 2. Aufl. Stuttgart 1973, 933 ff.
- 135 Mehnert, H./Förster, H.: Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl. Stuttgart 1975.
- 136 Merkblatt Nr. 13 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung: Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl mittels Testbriefen. In: DÄ 74 (1976), 3371.
- 137 Merck GmbH (Hrsg.): Klinisches Labor. 11. Aufl. Darmstadt 1970.
- 138 Mielke, F.W.: Diffuse Polyposis ventriculi, Polyposis intestini - Cronkhite - Canada - Syndrom. In: Z. Gastroenterologie 11 (1973), 529-534.
- 139 Miller, G./Kaufmann, M.: Das Magenfrühkarzinom in Europa. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1946-1949.
- 140 Molner, G./Koretz, R.L./Hunt, J.S./Gitrick, G.L.: Early detection of Gastrointestinal Carcinom. Gastroenterology 66 (1974), 748.

- 141 Morris, D.W./Hansell, J.R./Ostrow, J.D./CHUAN-SHUE, L.: Reliability of Chemical Tests for Fecal Occult Blood in Hospitalized Patients. *Amer. J. Dig. Dis.* 21 (1976), 845.
- 142 Müller-Wieland, K.: Der heutige Stand von Klinik und Therapie der Kolitiden. In: *Med. Welt* 24 (1973), 1983-1985.
- 143 Nägele, E.: Fortschritte der Röntgendiagnostik bei entzündlichen Dickdarmerkrankungen. In: *Med. Welt* 24 (1973), 1981-1983.
- 144 Nagasako, N./Nagai, K./Suzuki, H./Yazawa, C./Takemoto, T.: Fiberscopic Diagnosis of Early Cancer of the Colon. *Endoscopy* 4 (1972), 1-5.
- 145 Nealon, I.F./Grossi, C.E.: Autoscreening for colorectal Cancer. III. Int. Symposium on detection a prevention of cancer. New York 1976.
- 146 Needham, C.D./Kyle, J./Jones, P.F./Johnston, S.J./Kerridge, D.F.: Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage. *GUT* 12 (1971), 819-821.
- 147 Neumann, G.: Stand der Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Bundesrepublik. In: *Öff. Gesundh.-Wesen* 32 (1970), 209-218.
- 148 Neumann, G.: Die Verwirklichung der Krebsvorsorgeuntersuchung. In: *Öff. Gesundh.-Wesen* 33 (1971), 49-62.
- 149 Neumann, G.: Lungenkrebs und Röntgenreihenuntersuchung. In: *Med. Welt* 24 (1973), 1949-1952.
- 150 Neumann, G.: Krebsregister und Krebsfrüherkennung. In: *Med. Klin.* 70 (1975), 181-185.
- 151 Neumann, G.: Krebsfrüherkennung und Kurative Medizin. In: *Med. Klin.* 71 (1976), 350-352.
- 152 Ottenjann, R.: Colonic Polyp and Coloscopic Polypectomy. *Endoscopy* 4 (1972), 212-216.
- 153 Ottenjann, R./Busse, R./Bartelheimer, W.: Operative diagnostische und therapeutische Endoskopie im Verdauungstrakt. In: *Münch. med. Wschr.* 117 (1975), 1677-1680.
- 154 Otto, P./Bunemann, H.: Erste Erfahrungen bei der klinischen Abklärung positiver Haemoccult-Tests im Rahmen der neuen Kolorektalen Krebsvorsorge im ersten Halbjahr 1977. In: "Kolorektale Krebsvorsorge", 102-109; hrsg. v. K. Goerttler, Nürnberg 1978.
- 155 Ottenjann, R./Frimberger, E./Weingart, J./Busse, R.: Die Bedeutung der Rectoskopie als diagnostische und therapeutische Methode. In: *Internist* 17 (1976), 209-213.
- 156 Ottenjann, R./Gruner, H.J./Bartelheimer, W.: Ambulante partielle Fiberkoloskopie (Fibersignoidoskopie). In: *Dtsch. med. Wschr.* 97 (1972), 734-735.
- 157 Ostrow, J./Donald, M.D./Mulvancy, C.A./Hansell, J.R./Rhodes, R.S.: Sensitivity and Reproducibility of Chemical Tests for Fecal Occult Blood With an Emphasis on False-Positive Reactions. *Amer. J. Dig. Dis.* 18(1973), 930-940.

- 158 Ostrow, J.D./Hansell, J.R./Morris, D.W.: Limiting Factors in Screening for Gastrointestinal Tumors with Hemocult. *Digestion* 16 (1977), 267 (Abstracts).
- 159 Parry, D.J./Wood, Ph.H.N.: Relationship between aspirin taking and gastro duodenal haemorrhagy. *GUT* 8 (1967), 301.
- 160 Pichotka, J.: Der Stoffwechsel der Organismen. In: *Kurzes Lehrbuch der Physiologie*. Hrsg. W.D. Keidel, 3. Aufl. Stuttgart 1973.
- 161 Propper, A.: Die Anamnese datei der Hautklinik Kiel. In: "Anamnese" ... siehe Nr.8
- 162 Pütter, J.: Übersicht über die Pharmakokinetik der Acetylsalicylsäure. In: *Med. Welt* 27 (1976), 1362.
- 163 Reifferscheid, M.: Die klinische Bedeutung der Krebsvorstufen in Dünn-, Dick- und Mastdarm. *Chirurg* 41 (1970), 116-122.
- 164 Reifferscheid, M.: Kolon- und Rektumtumoren. In: *Klinische Gastroenterologie Bd. I*. Hrsg. L. Demling, Stuttgart 1973, 432-451.
- 165 Reifferscheid, M.: Diagnostik und Therapie gutartiger Tumoren des Dickdarms. In: *Leber-Magen-Darm* 3 (1973), 207-212.
- 166 Riedel, H./Schneider, J.: Kolonkarzinomprophylaxe aus der Sicht des Gynäkologen. In: "Kolorektale Krebsvorsorge", 92-98. Hrsg. K. Goerttler, Nürnberg 1978.
- 167 Riedel, H./Heyer, I./Schuhmann, K./Helmstaedt, D./Otto, P.: Haemocult-Teststudie im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen. In: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37 (1977), 27.
- 168 Rodeck, G.: Die Krebsvorsorge des Mannes. In: *Internist* 16 (1975), 232-240.
- 169 Reisky, P./Dorn, M.: Das Einmal-Proktoskop in der Krebsvorsorge für Männer. In: *Med. Welt* 25 (1974), 197.
- 170 Rösch, W.: Primär multiple Karzinome des Gastrointestinaltrakts. In: *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 1872-1873.
- 171 Rösch, W.: Früherkennung des Magen-Karzinoms - Wunsch oder Realität? In: *Med. Welt* 25 (1974), 501 f.
- 172 Rösch, W.: Leserzuschrift: Die Adenomerkrankungen des Dickdarms (Prä 10). In: *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 2373.
- 173 Rösch, W./Thoma, R.: Anamnese beim Frühkarzinom des Magens. In: *Med. Klin.* 69 (1974), 2063-2066.
- 174 Rösch, W./Stadelmann: Lohnt sich die Routine-Rectoskopie? In: *Münch. med. Wschr.* 26 (1969), 1428-
- 175 Rose, G.:Blackburn, H./Keys, A./Kannel, W.B./Paul, O./Reid, D.D./Tamler, J.S.: Colon cancer and blood-cholesterol. *Lancet* I (1974), 181-183.
- 176 Ross, T.H./Johnson, J.C.M.: Detecting colorectal cancer. *Arizona Medicine* 38 (1976), 445. Opus scit. bei Gnauck.

- 177 Schewe, S./Feifel, G./Heldwein, W./Weinzierl, M./Wolf, W./Boltz, H.D./Konrad, E.: Sensivität des Haemocult-Tests bei Kolorektalen Tumoren. In: Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 253.
- 178 Scheuch, E.K.: Das Interview in der Sozialforschung. In: Handbuch der empirischen Sozialforschung. Hrsg. René König, 3. Aufl. Stuttgart 1973, Bd. 2, 66-190.
- 179 Schiller, U./Fuchs, K.: Villöses Dickdarmadenom mit Wasser- und Elektrolytverlust. In: Med. Klin. 69 (1974), 855-858.
- 180 Schrage, R.: Die Zusammensetzung der weibl. Klientel bei Krebs-Früherkennungs-Untersuchungen. In: DÄ 12 (1976), 809-814.
- 181 Schrage, R.: Ergebnisse der Krebsfrüherkennung bei der Frau. In: Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 774-779.
- 182 Schultze, K.W./Laken, W.: Eine Aktion zur Krebsfrüherkennung in Bremerhaven 1969. In: Öff. Gesundh.-Wesen 33 (1971), 134-141.
- 183 Schwartz, F.W./Holstein, H./Brecht, J.G.: Kolorektale Krebsfrüherkennung mittels Nachweis von okkultem Blut im Stuhl - Erste Ergebnisse. In: DÄ 18 (1979), 1223-1228.
- 184 Schwemme, K./Filler, D.: Indikationen zur chirurgischen Behandlung der Colitis ulcerosa. In: Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1067-1068.
- 185 Schwemme, K./Dobroschke, J./Hasemann, B.: Ergebnisse palliativer Operationen am Magen-Darm-Kanal. In: Med. Klin. 70 (1975), 852-855.
- 186 Sherlock, P./Winawer, S.J.: Modern Approaches to Early Identification of Large-Bowel Cancer. Dig. Dis. 19 (1974), 959-964.
- 187 Singer, M./Busse, R./Seib, H.-J./Elster, K./Ottenjann, R.: Endoskopische Polypektomie im oberen Verdauungstrakt. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2313-2316.
- 188 Stadelmann, O./Miederer, S.E./Löffler, A./Mielke, R./Käufer, C./Elster, K.: So-called Early Gastric Cancer and its Detection. Endoscopy (1973, 70-76.
- 189 Statistisches Amt des Saarlandes (Hrsg.): Saarländische Krebsdokumentation 1967-71. Saarbrücken 1973.
- 190 Statistisches Landesamt in Verbindung mit der Gesundheitsbehörde der Freien und Hansestadt Hamburg: Hamburger Krebsdokumentation 1956-71. Hamburg 1973.
- 191 Stelzner, F.: Konservierende und radikale Therapie im Enddarmbereich. In: Med. Welt 24 (1973), 1576-1577.
- 192 Stroehlein, J.R./Fairbanks, D.B./Mc Gill, V.L.W.GO: Haemocult detection of fecal occult blood quantitated by radioassay. Amer. J. Dig. Dis. 21 (1976), 841.
- 193 Stroehlein, J.R./Fairbanks, V.F./V.L.W.GO/Taylor, W.F./Thompson, J.H.: Hemocult stool tests. False-negative results to storage of specimens. Mayo Clin. Proc. 51 (1976), 548-552.

- 194 Stronach, F./Hartte, K./ Die Präcancerosen im Intestinaltrakt. Chirurg 41 (1970), 103-107.
- 195 Szameidat, K.: Was kostet die Gesundheit? In: Öff. Gesundh.-Wesen 32 (1970), 672-690.
- 196 Teague, R.H./Salzner, R.R./Read, A.E.: Fiberoptic examination of the colon: a review of 255 cases. GUT 14 (1973), 139-142.
- 197 Tulinius, H.: Geographical Distribution of Malignant Neoplasmas and Some Other Epidemiological Features. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 6/Teil 5. Hrsg. H.W. Altmann/F. Büchner/E. Grundmann e.a., Berlin-Heidelberg-New York 1974, 417-456.
- 198 Walther, H.: Vorsorgeuntersuchungen im Bereich der Dermatologie. In: "Kolonrektale Krebsvorsorge", hrsg. v. K. Goerttler, Nürnberg 1978, 115-118.
- 199 Warm, K./Blazek, Z./Weithofer, G./Bloch, R.: Modifizierte Guajakprobe zur Früherkennung von Tumoren des Verdauungstraktes. In: Münch. med. Wschr. 119 (1977), Nr.9.
- 200 Watkinson, G.: Colitis ulcerosa. In: Klin. Gastroent. Bd. I. Hrsg. L. Demling, Stuttgart 1973, 399-418.
- 201 Weber, Ellen: Die Acetylsalicylsäure in der Prophylaxe und Therapie thrombotischer Erkrankungen. In: Med. Welt 26 (1975), 1493-1498.
- 202 Weber, V./Schweizer, P./Goisbe, H./Dommes, B.: Die familiäre Polyposis. In: Med. Welt 24 (1973), 352-355.
- 203 Weeder, D.D./Shorten, R.G./Ilstrup, D.M./Huizenga, K.A./Taylor, W.F.: Crohn's disease and cancer. New England J. of Med. 289 (1973), 1099-1103.
- 204 Weidenhiller, S./Frühmorgen, P./Zeus, J./Demling, L.: Koloskopische Polypendiagnostik. In: Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1671-1676.
- 205 Weise, H.J./Farago, M.: Villöses Rektumadenom mit hypotonerer Dehydratation und extravenaler Urämie. In: Münch. med. Wschr. 118 (1976), 435-438.
- 206 Wells, H.J./Pagano, J.F.: Hemoccult test. Reversal of false-negative results due to storage. Gastroenterology 72 (1977), 1148.
- 207 Wenderlein, M.: Einstellung zur Heilbarkeit von Krebs u. Teilnahme an Krebsvorsorgeuntersuchungen. In: DÄ 73 (1976), 575-580.
- 208 Wenderlein, J.M.: Psychologische Aspekte der Krebsangst. In: Münch.med. Wschr. 118 (1976), 267-270.
- 209 Wienert, V.: Befunde bei 400 Rektosigmoidoskopien. In: Med. Welt 24 (1973), 777-778.
- 210 Williams, Ch.: Evaluation of the Colonoscopic Examination. Dis. Col. Rec. 18 (1975), 366-368.

- 211 Wilson, J.M.G./Jungner, G.: Principles and practice of screening for disease. Publ. HHL. Papers of WHO, Genf 1968.
- 212 Winawer, S.J./Sherlock, P./Schottenfeld, D./Miller, D.G.: Screening for Colon Cancer. Gastroenterology 70 (1976), 783.
- 213 Winawer, S.J.: Results of a screening program for the detection of early colon cancer an polyps using fecal occult blood testing. Dig. Dis. Weck, Toronto 1977.
- 214 Winkler, R.: Das sogenannte inoperable Rektumkarzinom. In: Med. Klin. 70 (1975), 977-980.
- 215 Wirbel, Karl zu: Nuklearmedizin. Berlin-Heidelberg 1975.S.83
- 216 Witzel, L./Classen, M./Rösch, W./Demling, L.: Cronkehite - Canada - Syndrom. In: Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 989-991.

Die vorliegende Feldstudie wäre ohne die direkte oder indirekte Unterstützung folgender Personen, Kliniken, Institute und Firmen nicht durchführbar gewesen:

Die Initiative zu dieser Studie ging von Herrn Professor Dr.med.P.Frühmorgen von der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen aus, der auch wesentlichen Anteil an der Organisation der Testaktion hatte wie, auch maßgeblich an den klinischen Nachuntersuchungen der im Test positiven Probanden beteiligt war. Ihm danke ich für die Überlassung des Themas und die sachkundige Betreuung meiner Arbeit.

Das verwendete Testmaterial - über 6000 HAEMOCCULT^R-Testsets - wurde uns von der Herstellerfirma Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, in großzügiger Weise kostenlos zur Verfügung gestellt.

Bei der Verteilung des Materials an freiwillige Probanden haben sich die Betriebsärztlichen Dienststellen der Firma Siemens AG in Erlangen und Nürnberg so engagiert, daß dort mehr als 3000 Testteilnehmer zusätzlich gewonnen werden konnten.

Herrn Professor Dr.med.L.Demling verdanken wir die Möglichkeit, nicht weniger als 117 krankheitsverdächtige Personen innerhalb kürzester Zeit mit dem maximalen diagnostischen Einsatz eines führenden gastroenterologischen Zentrums nachuntersuchen zu können. Dieser Dank gilt nachdrücklich auch für die Ärzte und die nichtärztlichen Mitarbeiter der Medizinischen Universitätsklinik, für die diese Untersuchungsserie seinerzeit für viele Wochen beträchtliche Mehrarbeit verursacht hatte.

Herr Professor Dr.med.G.Hegemann, der damalige Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, hatte uns gestattet, Einblick in die OP-, Behandlungs- und Nachuntersuchungsberichte der 12 an ihn überwiesenen Patienten zu nehmen und in dieser Arbeit mitzuerwähnen. In diesem Zusammenhang müssen wir insbesondere seinen Mitarbeiter Professor Dr.med.G.Hermanek, den Leiter der Abteilung für Klinische Pathologie, hervorheben, der die Tumorklassifikation sowie das histopathologische Grading vorgenommen hat.

Die histologische Untersuchung der in unserer Klinik endoskopisch gewonnenen Biopsiepartikel und polypoiden Läsionen wurde im von Professor Dr.med.V.Becker geleiteten Pathologischen Institut der Universität Erlangen vorgenommen. Eine Ausnahme machen dabei die aus dem oberen Gastrointestinaltrakt entnommenen Gewebeproben,

die von Professor Dr.med.K.Elster am Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Bayreuth aufgearbeitet wurden.

Ohne die tatkräftige Unterstützung von Herrn Dr.rer.nat.W. Gunselmann vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Vorstand: Professor Dr.med.L.Horbach) wäre es unmöglich gewesen, das außerordentlich reiche Material aus den rund 5000 zurückgegebenen Fragebögen nutzbar zu machen. Die umfangreichen Auszähl- und Rubrizierungsprogramme sowie deren weitere statistische Auswertung sind Ergebnis seiner Arbeit.

Ungeachtet der ihr ungewohnten Fachsprache hat Frau Brigitte Platzer das vorliegende Manuskript vorbildlich sauber getippt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Barbara bedanken, die trotz der langwierigen Arbeit jederzeit dafür Verständnis hatte und darüber hinaus nicht selten ein geduldig-kritischer Zuhörer und Berater gewesen ist.

Erlangen, September 1980

Alfred Aschoff

Lebenslauf

Ich wurde am 15.9.1946 als fünftes von sechs Kindern des Pfarrers Friedrich Aschoff und seiner Ehefrau Elisabeth, geborener Georg, in Unterlaimbach, Kreis Scheinfeld/Mittelfranken geboren. 1948 Umzug nach Augsburg, dort Besuch der Volksschule und seit 1957 des Humanistischen Gymnasiums St. Stephan. Die letzten beiden Schuljahre verbrachte ich in der Christian-von-Bomhard-Schule in Uffenheim, wo ich am 21.7.1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich für die Fächer Physik, Chemie und Biologie an der Universität München. Nachdem ich für das Sommersemester 1968 die Zulassung zum Medizinstudium erhalten hatte, wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg und legte nach 5 Semestern am 2.10.1970 hier die Ärztliche Vorprüfung ab. Auch für den klinischen Studienabschnitt blieb ich an der hiesigen Universität und absolvierte am 18.2.1974 die Ärztliche Prüfung mit "sehr gutem" Erfolg.

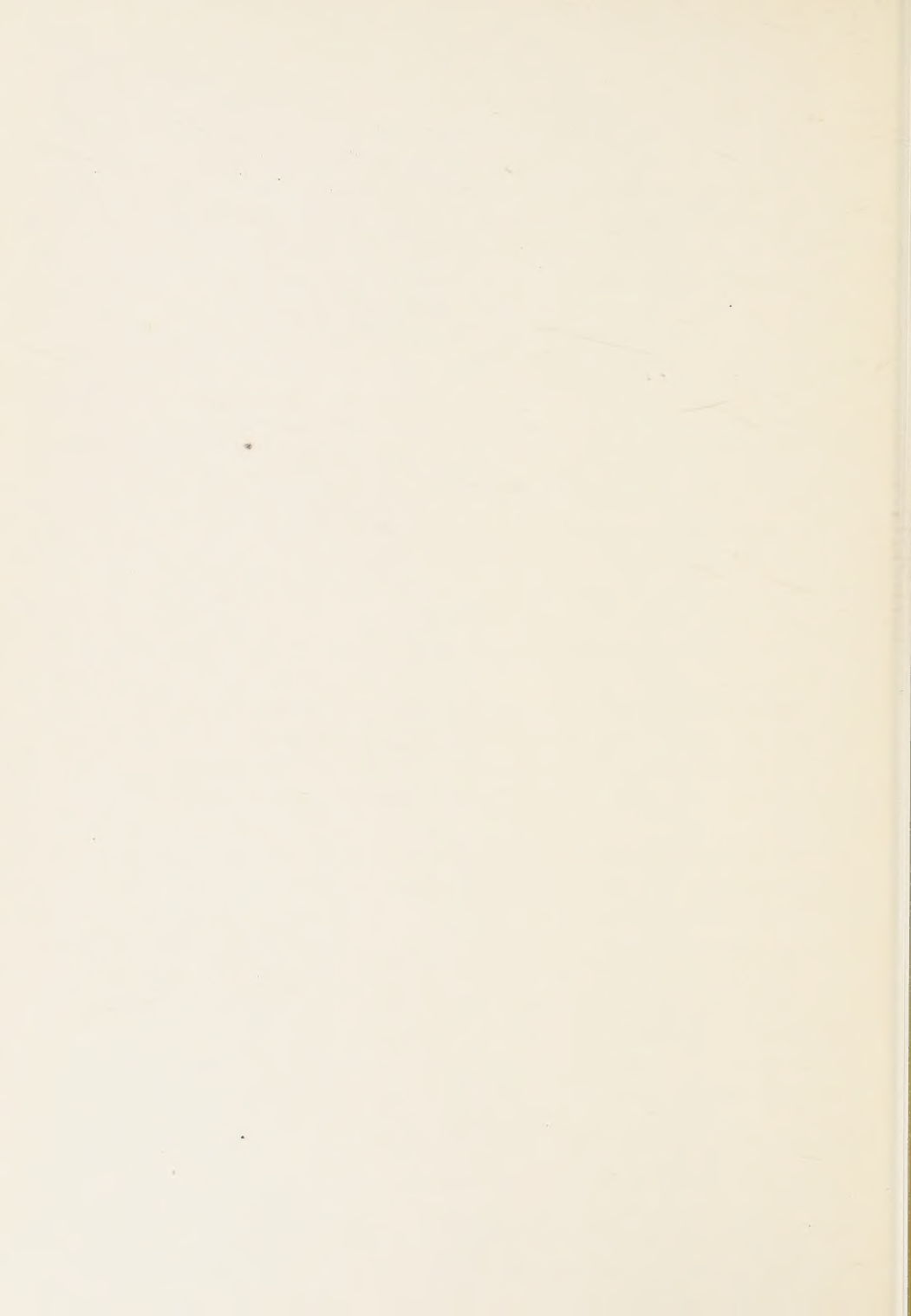
Medizinalassistentenzeit in der Universitätskinderklinik (Juni - Sept. 74), der Medizinischen Universitätsklinik (Okt.74 - Jan. 75) und der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (Febr. - Mai 75), Erteilung der Approbation am 19.6.1975.

Die anschließenden Monate waren ganz durch die Bearbeitung und Auswertung des sehr umfangreichen empirischen Materials der vorliegenden Studie in Anspruch genommen. Am 1.11.1975 nahm ich eine Tätigkeit als Assistenzarzt im Institut für Anästhesiologie der Erlanger Universitätskliniken auf, die ich wegen meiner Einberufung zur Bundeswehr am 30.9.1976 beenden mußte. In meiner Wehrdienstzeit vom 1.11.1976 bis 31.1.1978 war ich als Stabsarzt mit der ärztlichen Versorgung des 3. Luftwaffenausbildungsregiments IV in Oberstimm bei Manching betraut.

Seit 1.9.1978 arbeite ich in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen als Assistenzarzt.

Ich bin seit Oktober 1976 mit der Akademischen Rätin Dr. phil. Barbara Greven-Aschoff verheiratet.





Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131 - 26197